

Prevalência de Genótipos do Papilomavírus Humano (HPV) e Fatores de Risco para o Câncer Cervical

Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) Genotypes and Risk Factors for Cervical Cancer

Karol Fireman de Farias¹

Denise Macêdo da Silva²

Adriely Ferreira da Silva³

Edilson Leite de Moura⁴

Cristiane Araújo Nascimento⁵

Aline Cristine Pereira e Silva⁶

Elaine Virgínia Martins de Souza Figueiredo⁷

José Luiz de Lima Filho⁸

RESUMO

Objetivo: Identificar a prevalência de genótipos do papilomavírus humano (HPV) e fatores de risco para o câncer cervical. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo do tipo caso-controle, realizado com usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Arapiraca, Alagoas, durante o período de 2014 a 2016. **Resultados:** A prevalência do HPV foi de 50,07% (355 pacientes) do total de 709 amostras analisadas. A média de idade das mulheres infectadas por HPV foi de 41,55±14,48 anos. Dentre as pacientes com HPV positivo, 82,25% (n=292) possuíam renda familiar ≤ 2 salários mínimos, 58,87% (n=209) tinham até 9 anos de estudo e 67,04% (n=238) eram fumantes. Das 60 amostras cujos tipos de HPV foram identificados, 80% (n=48) eram referentes a tipos oncogênicos e 20% (n=12) faziam parte do grupo de baixo risco. Através do sequenciamento genético foi possível identificar dezessete tipos diferentes de HPV, sobressaindo-se o tipo 16, correspondendo a 23,33% (n=14) dos casos. Ocorreu uma diferença estatisticamente significativa entre a variável renda familiar e a infecção de alto ou baixo risco por HPV (p=0,023). **Conclusão:** É de extrema importância o entendimento a respeito da dinâmica do vírus em diferentes regiões, identificando possíveis diferenças em relação a prevalência e fatores comportamentais, considerando-se que diferentes populações possuem características específicas, possibilitando diferenciação na exposição.

DESCRIPTORIOS

HPV. Câncer de Colo do Útero. Fatores de Risco.

ABSTRACT

Objective: To identify the prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes and risk factors for cervical cancer. **Methodology:** This is a descriptive case-control study conducted with users of the Unified Health System (SUS) in the city of Arapiraca, Alagoas, from 2014 to 2016. **Results:** The prevalence of HPV was 50,07% (355 patients) of the total of 709 samples analyzed. The average age of women infected with HPV was 41.55 years with a standard deviation (SD) of 14.48. Among the patients with positive HPV, 82.25% (n=292) had family income ≤ 2 minimum wages, 58.87% (n=209) had up to 9 years of study and 67.04% (n=238) were smokers. Of the 60 samples whose HPV types were identified, 80% (n=48) were related to oncogenic types and 20% (n=12) were part of the low risk group. Through genetic sequencing it was possible to identify seventeen different types of HPV, with type 16 standing out, corresponding to 23.33% (n=14) of the cases. There was a statistically significant difference between the family income variable and high or low risk HPV infection (p=0.023). **Conclusion:** It is extremely important to understand the dynamics of the virus in different regions, identifying possible differences in relation to prevalence and behavioral factors, considering that different populations have specific characteristics, enabling differentiation in exposure.

DESCRIPTORS

HPV. Cervical Cancer. Risk Factors.

¹ Professora Doutora da Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca, Alagoas, Brasil.

² Enfermeira e Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil.

³ Enfermeira pela Universidade Federal de Alagoas, Arapiraca, Alagoas, Brasil.

⁴ Biólogo e Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil.

⁵ Professora e Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia, Ponto Focal Maceió, Alagoas, Brasil.

⁶ Professora Doutora da Faculdade Regional da Bahia, Arapiraca, Alagoas, Brasil.

⁷ Professora Doutora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil.

⁸ Professor Doutor da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

O câncer do colo do útero é um importante problema de saúde pública, configurando-se como o quarto tipo mais frequente na população feminina e a quarta causa de morte por câncer em mulheres no mundo, provocando cerca de 265 mil óbitos por ano^{1,2}. No Brasil, ocupa a terceira posição e estima-se que, para cada ano do biênio 2018-2019 surgirão 16.370 novos casos de câncer do colo do útero, com um risco estimado de 17,11/100 mil mulheres. Na região Nordeste ocupa a segunda posição, com uma taxa de 19,49/100 mil mulheres³.

Esta neoplasia afeta, principalmente, os grupos socioeconomicamente vulneráveis, estando relacionada a diversos fatores de risco, tais como: infecções sexualmente transmissíveis (IST), multiplicidade de parceiros, início precoce da vida sexual, tabagismo, dentre outros, destacando-se o papilomavírus humano (HPV), considerado o principal agente etiológico do câncer do colo uterino e a infecção viral mais comum do trato reprodutivo^{1,2,4}.

O papilomavírus humano (HPV), pertence à família *Papillomaviridae* e, apesar de serem descritos por tipos, também são classificados de acordo com seu potencial de indução de malignidade, podendo ser de baixo risco, alto risco ou de risco indeterminado^{5,6}. Dentre os tipos de baixo risco, estão os HPV 6 e 11, associados ao desenvolvimento de lesões cutâneas, como verrugas e outras lesões papilomatosas^{7, 8}.

Os HPVs de alto risco são denominados oncogênicos por estarem relacionados ao desenvolvimento do câncer e lesões precursoras, devido à alta tendência de se integrarem ao genoma do hospedeiro, sendo considerados de alto risco os HPV 16, 18, 31, entre outros^{9,10,11}. Os tipos de HPV de risco indeterminado são aqueles que não apresen-

tam dados suficientes para uma classificação definitiva, como o HPV 26, 53 e 54¹².

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 630 milhões de pessoas estão infectadas pelo HPV e esses números podem ser ainda maiores, visto que a detecção do HPV não é instituída na rotina de rastreamento de lesões de colo uterino em países em desenvolvimento. No Brasil, o método mais utilizado para inferir a presença de lesões, potencialmente, associadas ao HPV é o exame citopatológico ou Papanicolau. Este, apresenta baixa sensibilidade quando comparado a outras formas de rastreamento de lesões, podendo acarretar em um percentual significativo de resultados falso-negativo¹³.

Apesar da relação entre a infecção persistente por HPV de alto risco e o câncer cervical já ter sido estabelecida⁸, é de extrema importância o rastreamento da presença do vírus e a identificação de fatores de risco em mulheres que não foram acometidas pelo câncer do colo uterino, auxiliando no desenvolvimento de métodos de prevenção, diagnóstico precoce e vigilância epidemiológica. Diante do exposto, o presente trabalho teve por objetivo identificar a prevalência de genótipos do papilomavírus humano (HPV) e fatores de risco para o câncer cervical.

METODOLOGIA

Desenho do estudo e aspectos éticos

Trata-se de um estudo descritivo do tipo caso-controle, com abordagem quantitativa, realizado com usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Arapiraca, Alagoas, que compareceram a consulta ginecológica de enfermagem, durante o período de 2014 a 2016. Para composição do grupo caso,

foram incluídas mulheres diagnosticadas com infecção cervical por HPV e para o grupo controle mulheres com diagnóstico negativo para o vírus. Foram excluídas pacientes com idade >18 anos, em período grávido-puerperal, histerectomizadas, com conização prévia, doença imunossupressora ou HIV. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), sob o Parecer nº. 739.340.

Coleta de material biológico e de dados

As amostras cervicais foram obtidas por meio da realização de colpocitologia oncótica (Papanicolau), durante consulta ginecológica em unidades básicas e centros de saúde de Arapiraca, Alagoas. As amostras foram encaminhadas para o Laboratório de Biologia Molecular e Expressão Gênica (LABMEG), na Universidade Federal de Alagoas - *Campus* Arapiraca, onde foram conservadas a -80 °C. A coleta de dados foi realizada por meio de formulário de pesquisa semiestruturado, composto por questões de caráter socioeconômico, sociodemográfico, clínico, histórico

sexual e reprodutivo, hábitos alimentares e prática de atividades físicas.

Extração do DNA humano

A extração do DNA genômico humano das células do epitélio cervical (endocérvice e ectocérvice) foi realizada de acordo com o protocolo fornecido pelo fabricante do kit comercial “*Wizard® Genomic DNA Purification kit*” Promega® (*Company Eppendorf*, Hamburg, Germany). A concentração e a pureza do DNA extraído foi obtida por meio da técnica de espectrofotometria (*Biophotometerplus*, *Eppendorf*), pela razão das absorbâncias nos comprimentos de onda 260/280nm, onde a concentração satisfatória foi acima de 20 ng/μL (1ng = 1-9g/ 1μL = 1-3mL).

Identificação viral

A identificação viral foi realizada por PCR convencional, por meio da técnica nested-PCR com os primers MY09/MY11 (450 pb) e GP5+/GP6+ (150 pb) para aumentar a sensibilidade, a especificidade e a eficiência da reação (Tabela 1). Como controle interno

Tabela 1. Sequência de primers utilizados para detecção de presença do vírus HPV

Sequência dos Primers		
Beta actina humana	Hs_βact_Fw	5'- AGC GGG AAA TCG TGC GTG -3'
	Hs_βact_Rv	5'-GGT GAT GAC CTG GCC GTC-3'
HPV	MY09	5'- CGT CCM ARR GGA WAC TGA TC-3'
	MY11	5'- GCM CAG GGW CAT AAY AAT GG -3'
	GP5+	5'-TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC-3'
	GP	5'-GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C-3'

Fonte: Modificado de Simonato et al., 2007.

Legenda: A=Adenina, T=Timina; G=Guanina; e C=Citosina. Os primers MY09/11 são degenerados e usam nucleotídeos modificados, em que M=A ou C, R=A ou G, W=A ou T e Y=C ou T.

da reação, foram utilizados primers referentes ao gene β -actina humano. O produto da amplificação foi visualizado em gel de agarose a 2%, corado em brometo de etídio, com auxílio de um sistema de fotodocumentação de gel.

Sequenciamento do DNA viral

As amostras que apresentaram resultado reativo na PCR para DNA viral do HPV foram submetidas ao sequenciamento de DNA para tipagem do vírus HPV específico de cada uma das amostras, usando o Kit de Sequenciamento *BigDye Terminator v3.1* (Applied Biosystems, EUA) com eletroforese pelo equipamento *3500 Genetic Analyzer* (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA) pelo método de *Sanger*.

As seqüências dos produtos de PCR amplificados foram analisadas por meio do *Sequence Analysis* e submetidos ao *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST) para comparar a semelhança entre os produtos amplificados e o banco de dados do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Apenas, as amostras que apresentaram similaridade de $\geq 97\%$ com os genótipos de HPV encontrados foram incluídas.

Análises estatísticas

Os dados foram armazenados com o auxílio do *Microsoft® Office Excel*. O cálculo das correlações entre as frequências foi realizado usando o teste do Qui-quadrado (X^2). O intervalo de confiança foi de 95%. Os resultados com valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

A prevalência do HPV foi de 50,07% (355 pacientes), do total de 709 amostras analisadas neste estudo. A média de idade das mulheres infectadas por HPV foi de $41,55 \pm 14,48$ anos. Em relação a etnia, 62,1% ($n = 441$) eram pardas e 23,7% ($n = 168$) brancas. Dentre as pacientes com HPV positivo, 82,25% ($n = 292$) possuíam renda familiar ≤ 2 salários mínimos, 58,87% ($n = 209$) tinham até 9 anos de estudo, 51,83% ($n = 184$) não estavam em uma união estável e 67,04% ($n = 238$) eram fumantes (Tabela 2).

Dentre as amostras HPV positivas, 90 foram submetidas ao sequenciamento genético, das quais, em 33,33% ($n = 30$) não foi possível realizar a identificação do tipo de HPV. Foram encontrados dados de sequenciamento compatíveis com infecções simples em 66,66% ($n = 60$) das amostras. As demais amostras apresentaram múltiplas seqüências sobrepostas, inviabilizando o alinhamento da seqüência usando o algoritmo BLAST.

Das 60 amostras cujos tipos de HPV foram identificados, 80% ($n = 48$) eram referentes a tipos oncogênicos, classificados como HPV de alto risco (16, 18, 31, 33, 45, 53, 56, 58, 59, 66, 69, 70 e 82) e 20% ($n = 12$) faziam parte do grupo de baixo risco (6, 54, 61, 81). Por meio do sequenciamento genético foi possível identificar dezessete tipos diferentes de HPV, sobressaindo-se o tipo 16, correspondendo a 23,33% ($n = 14$) dos casos (Gráfico 1).

Ao analisar os fatores de risco, foi observado expressivo número de HPV de alto risco, de acordo com as seguintes características: faixa etária entre 18 – 49 anos ($n = 42$), renda familiar ≤ 2 salários mínimos ($n = 44$),

Tabela 2. Fatores de risco distribuídos de acordo com a ausência ou presença do HPV

Características	HPV (-) n (%)	HPV (+) n (%)	IC 95%	P
Grupos Etários				0,851
18-49	245 (49,7%)	248 (50,3%)		
≥ 50	109 (50,5%)	107 (49,5%)		
Escolaridade				0,783
≤9 anos	212 (50,4%)	209 (49,6%)		
> 9 anos	142 (49,3%)	146 (50,7%)		
Renda Familiar			0,49-0,51	0,489
≤ 2 salários mínimos	284 (49,3%)	292 (50,7%)		
> 2 salários mínimos	70 (52,6%)	63 (47,4%)		
União Estável			0,01-0,02	0,018
Sim	202 (54,2%)	171 (45,8%)		
Não	152 (45,2%)	184 (54,8%)		
Início da Atividade Sexual (anos)			0,92-0,93	0,915
10-19	239 (49,8%)	241 (50,2%)		
≥ 20	115 (50,2%)	114 (49,8%)		
Nº de Parceiros Sexuais até o Momento			0,47-0,49	0,434
≤3	277 (50,7%)	269 (49,3%)		
≥3	77 (47,2%)	86 (52,8%)		
Fuma			0,08-0,09	0,075
Sim	259 (52,1%)	238 (47,9%)		
Não	95 (44,8%)	117 (55,2%)		
Gravidez			0,76-0,77	0,707
Nenhuma	61 (48,4%)	65 (51,6%)		
≥ 1	293 (50,3%)	290 (49,7%)		
Papanicolau anterior			0,78-0,79	0,776
Sim	267 (49,6%)	271 (50,4%)		
Não	87 (50,9%)	84 (49,1%)		
Uso de contraceptivo hormonal			0,78-0,79	0,776
Sim	267 (49,6%)	271 (50,4%)		
Não	87 (50,9%)	84 (49,1%)		

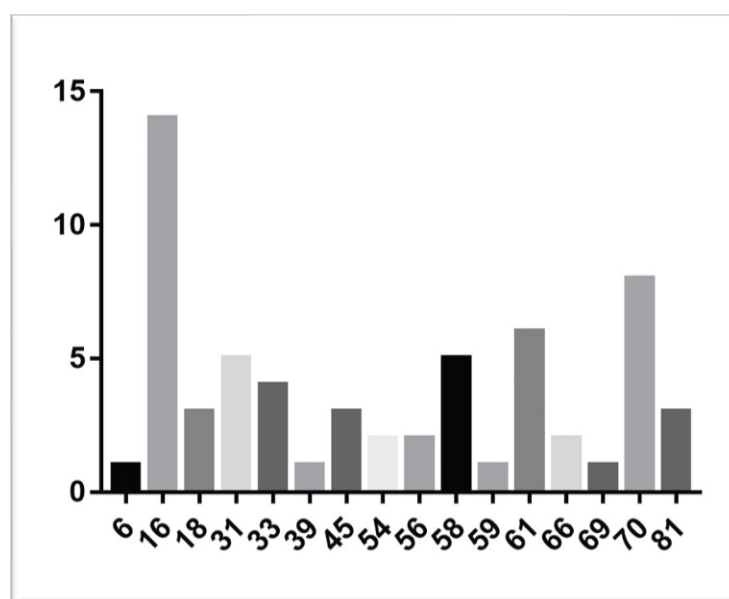
Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

ausência de união estável (n=29), início da atividade sexual entre 10 – 19 anos (n=38), não fumantes (n=33) e que tinham engravidado uma vez ou mais (n=40) (Tabela 3). Ocorreu diferença significativa entre a variável renda familiar e a infecção de alto ou baixo risco por HPV ($p=0,023$).

DISCUSSÃO

Os resultados desta análise demonstraram alta prevalência da infecção por HPV (50,07%) nas mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Município de Arapiraca, Alagoas. Estes dados estão

Gráfico 1. Prevalência dos tipos de HPV encontrados na população estudada



Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

em consonância com o estudo realizado por Fernandes *et al.*¹⁴ no Nordeste do Brasil, onde também foi identificado alto número de mulheres infectadas por HPV, cerca de 62,5%. No entanto, no trabalho de Souza¹⁵, 16,3% das participantes do estudo eram HPV positivas. Embora as estimativas variem por população, esforços têm sido realizados para conhecer a incidência deste vírus, considerando que o HPV desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de alguns tipos de câncer. O conhecimento acerca da presença do vírus associado a identificação de outros fatores de risco para o câncer, pode auxiliar no acompanhamento da saúde da mulher de forma a melhorar a precisão diagnóstica e a prevenção.

A distribuição, de acordo com a faixa etária, demonstrou que a infecção por HPV ocorreu em maior frequência (34,9%) em mulheres com idades entre 18-49 anos. A

literatura aponta que a faixa etária entre 20 a 40 anos apresenta maior susceptibilidade à infecção por HPV^{16,17}. Isto pode ser atribuído a atividade sexual que ocorre com maior frequência nessa faixa etária, considerando-se que o HPV é denominado como uma infecção sexualmente transmissível.

A idade da primeira relação sexual também é apontada como um fator de risco para a infecção por HPV, 67,7% das participantes do estudo tiveram a primeira relação sexual entre 10 a 19 anos, destas, 50,2% apresentaram resultado positivo para a infecção por HPV. Esses resultados indicam a necessidade do fortalecimento dos trabalhos relacionados a sexualidade nessa faixa etária, a fim de prevenir ISTs e a gravidez precoce, aconselhar e orientar. O início das atividades sexuais antes dos 18 anos é considerado precoce, visto que os níveis hormonais não

Tabela 3. Fatores de risco distribuídos de acordo com o HPV de alto ou baixo risco

Características	HPV	HPV	IC 95%	P
Grupos Etários				0,083
18-49	8 (16,0%)	42 (84,0%)		
≥ 50	4 (40,0%)	6 (60%)		
Escolaridade				0,364
≤9 anos	8 (24,2%)	25 (75,8%)		
> 9 anos	4 (14,8%)	23 (85,2%)		
Renda Familiar			0,62-0,38	0,023
≤ 2 salários mínimos	8 (15,4%)	44 (84,6%)		
> 2 salários mínimos	4 (50%)	4 (50%)		
União Estável			0,12-0,40	0,241
Sim	7 (26,9%)	19 (73,1%)		
Não	5 (14,7%)	29 (85,3%)		
Início da Atividade Sexual (anos)			0,11-0,36	0,448
10-19	8 (17,4%)	38 (83,6%)		
≥ 20	4 (28,6%)	10 (71,4%)		
Nº de Parceiros Sexuais até o Momento			0,13-0,29	0,456
≤3	10 (22,2%)	35 (77,8%)		
≥3	2(13,4%)	13(86,6%)		
Fuma			0,30-0,22	0,890
Sim	4 (21,1%)	15 (78,9%)		
Não	8 (19,5%)	33 (80,5%)		
Gravidez			0,04-0,51	0,060
Nenhuma	5 (38,5%)	8 (61,5%)		
≥ 1	7 (14,9%)	40 (85,1%)		
Papanicolau Anterior			0,16-0,33	0,429
Sim	6 (16,7%)	30 (83,3%)		
Não	6 (25,0%)	18 (75,0%)		
Usa Contraceptivo Hormonal			0,02-0,45	0,050
Sim	2 (8,0%)	23 (92%)		
Não	10 (28,6%)	25 (71,4%)		

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

estão estáveis e a cérvix uterina não está formada completamente, propiciando assim o surgimento de lesões intraepiteliais cuja progressão para o câncer cervical podem ocorrer de forma mais rápida devido a imaturidade da cérvix¹⁸.

Em relação ao nível de escolaridade, observou-se que 58,8% das pacientes HPV

positivas possuíam nove anos ou menos de estudo. Em estudo realizado por Bezerra et al.¹⁹ também foi descrita uma maior prevalência da infecção por HPV em mulheres com menores níveis de escolaridade. Isto pode servir como um indicativo de que mulheres com menor escolaridade sofrem com uma maior falta de acesso aos serviços de saúde,

principalmente, no que se refere a promoção da saúde e a prevenção de ISTs. Foi observado, ainda, que 81,2% das mulheres estudadas possuíam renda familiar ≤ 2 salários mínimos e, destas, 50,5% foram diagnosticadas com HPV, corroborando com o estudo de Hammouda *et al.*²⁰ onde populações com baixo nível socioeconômico estavam mais expostas aos fatores de risco para o câncer do colo do útero.

Fatores como o início precoce da vida sexual, o número de parceiros e o tabagismo não apresentaram relação estatisticamente significativa com a presença da infecção por HPV, estando de acordo com os estudos de Fedrizzi²¹ e Fedrizzi *et al.*²², onde também não foram encontradas associações. Entretanto, Liu *et al.*²³ e Schiffman & Wentzensen²⁴ encontraram relação significativa entre os fatores comportamentais, como múltiplos parceiros e o início precoce da atividade sexual e o aumento do risco de infecção por HPV, visto que a probabilidade de se relacionar com um parceiro infectado aumenta. A relação do tabagismo como fator de risco para o câncer cervical já é amplamente difundida, como exposto no estudo de Pedrosa²⁵.

Entre os dezessete genótipos de HPV encontrados na população de Alagoas, treze eram de alto risco, incluindo os tipos 16, 18, 31, 33, 39, 45, 56, 58, 59, 66, 69, 70 e 82. O genótipo de HPV mais prevalente em nosso estudo foi o HPV 16, seguido pelo HPV 70. Em estudo realizado com mulheres na Cidade de Natal, no Nordeste brasileiro, o HPV 16 também foi o genótipo mais prevalente¹⁴. Outros dois estudos realizados no Nordeste do Brasil, nos Estados da Bahia e do Ceará, encontraram resultados onde sobressaíram-se os HPV 16, 56 e 31, como os mais prevalentes^{26,27}.

A vacina quadrivalente contra o HPV fornecida pelo SUS no Brasil, confere proteção contra o HPV 6 e 11 (baixo risco) e os genótipos 16 e 18 (alto risco)¹. Em alguns estudos realizados no Nordeste do Brasil também foi encontrada baixa prevalência do HPV 18 e, além disso, foram identificados outros genótipos cuja vacina não confere proteção^{26,27}.

Achados recentes revelaram que os HPV 16 e 18 foram os genótipos mais prevalentes no Sudeste do Brasil²⁸. Na Região Amazônica do Brasil foram mais frequentes os HPV 16 e 58²⁹. Isto reforça a necessidade de inclusão de outros HPV de alto risco na vacina, aumentando a proteção contra infecções causadoras de lesões pré-cancerígenas e câncer do colo do útero³⁰.

CONCLUSÃO

Na população do estudo a prevalência da infecção por HPV foi de 50,07%. A identificação viral realizada por PCR convencional é um importante método auxiliar no rastreamento de lesões pré-cancerígenas e de câncer cervical. Foram identificados 17 genótipos do HPV, destacando-se o HPV 16, classificado como de alto risco, com 23,33%, seguido pelos tipos 70, 61 e 58, cuja vacina contra o HPV não abrange. A identificação e o monitoramento de genótipos de HPV de alto risco em diferentes populações pode contribuir para a melhoria da vacina contra o HPV, levando a um melhor controle epidemiológico das infecções envolvidas no processo de desenvolvimento do câncer do colo do útero.

A ausência de infecção por HPV foi associada à condição de viver com parceiro, o que é similar a outros estudos. O tabagismo

não apresentou correlação neste estudo com a presença ou ausência de HPV, no entanto, em outras populações, o tabagismo geralmente é um fator de risco para infecção por HPV. O estudo apresentou associação no grupo de mulheres com HPV de alto risco com renda inferior a 2 salários mínimos, corroborando com outras pesquisas.

É de extrema importância o entendimento a respeito da dinâmica do vírus em diferentes regiões, identificando possíveis diferenças em relação a prevalência e fatores comportamentais, considerando-se que diferentes populações possuem características específicas, possibilitando diferenciação na exposição.

REFERÊNCIAS

- Folha informativa - HPV e câncer do colo do útero. Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839 Accessed in 2019 (Set 06).
- Tipos de câncer: Câncer do colo do útero. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero> Accessed in 2019 (Set 06).
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
- Pereira WR, Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol*. 2010; (2 Suppl): S5–10.
- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324(1):17–27.
- International Agency for Research on Cancer. IARC handbook of cancer prevention volume 10: cervix cancer screening. 10 ed. France: IARC; 2014.
- Ganguly N, Parihar SP. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins as risk factors for tumorigenesis. *J of Biosciences*. 2009; 34(1): 113–123.
- Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009; 384(2): 260–265.
- Songcock WK, Kim S, Bodily JM. The human papillomavirus E7 oncoprotein as a regulator of transcription. *Virus Research*. 2016; 2 (231): 56-75.
- Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J of Clinical Virology*. 2016; 76 (Suppl 1): S49-S55.
- Chen AA, Gheit T, Franceschi S, Tommasino M, Clifford GM.; IARC HPV variant study group. Human Papillomavirus 18 Genetic Variation and Cervical Cancer Risk Worldwide. *Journal of Virology*. 2015; 89(20):10680-7.
- Gravitt PE. The known unknowns of hpv natural History. *Journal of Clinical Investigation*. 2011; v. 121, n. 12, p. 4599.
- Trindade GB, Manenti SA, Simões PW, Madeira K. Avaliação do rastreamento do câncer do colo do útero e sua periodicidade em um município de Santa Catarina. *Medicina*. 2014; v. 50, 1: 1-10.
- Fernandes J, Carvalho M, De Fernandes T, Araújo J, Azevedo P, Azevedo J. et al. Prevalence of human papillomavirus type 58 in women with or without cervical lesions in northeast Brazil. *Ann Med Health Sci Res*. 2013; 3(4): 504–510.
- Souza NCC. Identificação da prevalência de variantes de papilomavírus humano (HPV) no estado de Alagoas e desenvolvimento de “kit” de detecção e tipificação em amostra biológica [tese]. Instituto de Química e Biotecnologia: Universidade Federal de Alagoas; 2016.
- Bhar VS, Gupta N, Singh MP, Nijhawan R, Srinivasan R, Suri V, Barward A. et al. Human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in liquid-based cervical cytology samples. *Virchows Arch*. 2015; 466(6): 711-715.
- Gaspar J, Quintana SM, Reis RK. Factores sociodemográficos y clínicos de mujeres con el VPH y su. *Rev Latino-Americana de Enfermagem*. 2015; 23(1): 74-81.
- Brito DMS, Galvão ATG. Fatores de risco para câncer de colo uterino em mulheres com HIV. *Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste*. 2010; 11(1): 191–199.
- Bezerra, SJS, Gonçalves PC, Franco ES, Pinheiro AKB. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. *DST – J bras Doenças Sex Transm*. 2005; 17(2): 143-148.
- Hammouda D, Muñoz N, Herrero R, Arslan A, Bouhadeb A, Oubli M. et al. Cervical carcinoma in Algiers, Algeria: human papillomavirus and lifestyle risk factors. *International J of Cancer*. 2005; 113(3): 483-489.
- Fedrizzi EN. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV. *Rev Bras Pat Trato Gen Inf*. 2011; 1(1): 3-8.

22. Fedrizzi EN, Cristiane G Schlup CG, Menezes ME, Ocampos M. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres de Florianópolis, Santa Catarina. *DST – J bras Doenças Sex Transm.* 2008; 20(2): 73-79.
23. Liu ZC, Liu WD, Liu YH, Ye XH, Chen SD. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16(9): 3893-3900.
24. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(4): 5535-60.
25. Pedrosa, M. L. Perfil epidemiológico de mulheres portadoras de atipias escamosas de significado indeterminado atendidas pelo Programa de controle do câncer do colo uterino no município do Rio de Janeiro [Tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2003.
26. Bruno A, Serravalle K, Travassos AG, Lima BGC. Distribuição dos genótipos de papilomavírus humano em mulheres do estado da Bahia, Brasil. *Rev Bras Ginecol e Obs.* 2014; 36(9): 416–422.
27. Oliveira FA, Ehrig V, Lang K, Heukelbach J, Stoffer-Meilicke M, Ignatius R. et al. Human papillomavirus genotype distribution and risk factors for infection in women from a small municipality in north east Brazil. *Int J STD AIDS.* 2012; 23(9): e5-10.
28. Genta MLND, Martins TR, Lopez RVM, Sadalla JC, De Carvalho JPM, Baracat EC. et al. Multiple HPV genotype infection impact on invasive cervical cancer presentation and survival. *PLoS One.* 2017; 12(8): e0182854.
29. Rocha DAP, Barbosa Filho RAA, De Queiroz FA, Dos Santos CMB. High prevalence and genotypic diversity of the human papillomavirus in Amazonian women, Brazil. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013; 2013: 514859.
30. Serrano B, Alemany L, Ruiz PA, Tous S, Lima MA, Bruni L. et al. Potential impact of a 9-valent HPV vaccine in HPV-related cervical disease in 4 emerging countries (Brazil, Mexico, India and China). *Cancer Epidemiol.* 2014; 38(6): 748-56.

CORRESPONDÊNCIA

Profª Drª Karol Fireman de Farias
Av. Manoel Severino Barbosa - Bom Sucesso,
Arapiraca - AL, 57309-005
E-mail: karolfireman@hotmail.com