



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**CÂNCER DE COLO DO ÚTERO NO BRASIL: PREVALÊNCIA E PERFIL
GENOTÍPICO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM DIFERENTES
REGIÕES GEOGRÁFICAS.**

Acadêmicos:

Felipe Ramos Santos (feliperamossantos2002@gmail.com)

Larissa Kenia de Oliveira Barros dos Santos (larisakenia@hotmail.com)

Orientadora: Dr^a. Vera Aparecida Saddi

Goiânia, 17 outubro de 2025.

RESUMO

Introdução: O câncer do colo do útero (CCU) é o terceiro câncer mais incidente e o quarto em mortalidade por câncer na população feminina do Brasil. O principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero é a infecção persistente por tipos oncogênicos do Papilomavirus Humano (HPV), uma vez que a maioria dos casos de câncer do colo do útero apresenta o genoma viral. Nesse contexto, a detecção e a genotipagem do DNA do HPV permitem, com maior sensibilidade, detectar lesões pré-neoplásicas e estratificar, com maior efetividade, o risco para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, fornecendo um parâmetro importante para o monitoramento do programa vacinal implantado no país e, mais especificamente, em cada cenário regional.

Objetivo: Determinar a prevalência da infecção pelo HPV no câncer do colo do útero e na neoplasia intraepitelial cervical (NIC2 e NIC3), bem como a distribuição dos genótipos, na população brasileira. **Metodologia:** O estudo consiste em uma revisão sistemática e metanálise, que utilizou os critérios do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) e foi registrado no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), conduzida a partir da busca de estudos disponíveis no PUBMED, usando os termos *cervical cancer AND HPV AND Brazil NOT review*. Inicialmente, foram identificados 526 estudos e após leitura e seleção, com base nos critérios de inclusão, foram selecionados 22 estudos, sendo 19 referentes ao CCU e 14 que investigaram NIC 2/3. Entre os estudos incluídos, 10 abordaram simultaneamente CCU e NIC 2/3. Os estudos foram publicados no período de 2010 e 2024 e os dados de prevalência e genotipagem de HPV foram combinados nesta revisão sistemática.

Resultados: Os estudos selecionados incluíram 2.642 pacientes com CCU, das quais 2.431 (92,0%) foram positivas para a detecção de HPV. Em relação às lesões precursoras, os estudos selecionados incluíram 2.010 pacientes, das quais 1.827 (90,9%) foram positivas para a detecção de HPV. Quanto à distribuição dos genótipos virais no CCU, o HPV16 foi o mais frequente (65%), seguido pelo HPV18 (14%), HPV45 (5,0%) e HPV31 (4,0%). Já nas lesões precursoras, depois dos tipos HPV16 e HPV18, os genótipos mais comuns foram HPV 31 (3,0%) e o HPV52 (2,0%). O método diagnóstico mais utilizado nos estudos foi a PCR, que emprega oligonucleotídeos iniciadores específicos para amplificar e detectar sequências de DNA-alvo com alta sensibilidade e especificidade.

Conclusão: Altas prevalências de HPV16 e HPV18 foram confirmadas neste estudo, tanto no CCU quanto em lesões precursoras (NIC2-3), traduzindo o potencial oncogênico desses genótipos. Nossos achados reforçam a importância da vacinação como estratégia de prevenção das doenças associadas ao HPV, com uma eficácia vacinal de aproximadamente 80%, e orientam a implantação dos testes moleculares de detecção de HPV no rastreio do CCU reportando os genótipos mais prevalentes. Ademais, a escassez de pesquisas sobre a prevalência de HPV em algumas regiões do país, ressalta a necessidade de estudos nessa área.

Palavras-chave: HPV; Papilomavirus Humano; detecção; genotipagem; neoplasia intraepitelial cervical; câncer do colo do útero; Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer (CC) is the third most common cancer and the fourth leading cause of cancer-related death among women in Brazil. The main risk factor for the development of cervical cancer is persistent infection by oncogenic types of Human Papillomavirus (HPV), since the majority of cervical cancer cases present the viral genome. In this context, the detection and genotyping of HPV DNA allow for the identification of precancerous lesions with higher sensitivity and enable a more effective stratification of the risk for developing cervical cancer, providing an important parameter for monitoring the vaccination program implemented in the country and, more specifically, in each regional setting. **Objective:** To determine the prevalence of HPV infection in cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia (CIN2/3), as well as the genotype distribution, in the Brazilian population. **Methodology:** This study is a systematic review conducted according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines and registered in PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews). The search was performed in the PUBMED database using the terms *cervical cancer AND HPV AND Brazil NOT review*. Initially, 526 studies were identified. After screening and applying inclusion criteria, 22 studies were selected — 19 related to CC and 14 to CIN2 and CIN3, with 10 of these addressing both CC and CIN2/3, simultaneously. The studies were published between 2010 and 2024, and the data on HPV prevalence and genotyping in cervical cancer and CIN2/CIN3 were combined in a meta-analysis. **Results:** The selected studies included 2,642 patients with cervical cancer, of whom 2,431 (92.0%) tested positive for HPV detection. Regarding precursor lesions, 2,010 patients were included, of whom 1,827 (90.9%) were HPV positive. In terms of genotype distribution in cervical cancer, HPV16 was the most frequent (65%), followed by HPV18 (14%), HPV45 (5.0%), and HPV31 (4.0%). In precursor lesions, after HPV16 and HPV18, the most common genotypes were HPV31 (3.0%) and HPV52 (2.0%). The most frequently used diagnostic method was PCR, which employs specific oligonucleotide primers to amplify and detect target DNA sequences with high sensitivity and specificity. **Conclusion:** High prevalences of HPV16 and HPV18 were confirmed in this study, both in cervical cancer and in precursor lesions (CIN2–3), reflecting the oncogenic potential of these genotypes. Our findings reinforce the importance of vaccination as a preventive strategy against HPV-associated diseases—with an estimated vaccine efficacy of approximately 80%—and supports the implementation of molecular HPV detection tests for cervical cancer screening, particularly those capable of reporting the most prevalent genotypes. Furthermore, the scarcity of studies on HPV prevalence in certain regions of the country highlights the need for further research in this area.

Keywords: HPV; Human Papillomavirus; detection; genotyping; cervical intraepithelial neoplasia; cervical cancer; Brazil.

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) é o quarto câncer mais comum em mulheres, com cerca de 660.000 casos novos por ano no mundo e cerca de 350.000 óbitos por causa dessa doença (IARC, 2024). No Brasil, foram estimados, em 2023, aproximadamente 17.010 novos casos de CCU e cerca de 6.606 óbitos atribuídos à doença. Na região Centro-Oeste, 1.440 novos casos foram registrados e destes, 660 foram estimados em Goiás, com uma incidência padronizada de 9,12/100 mil mulheres (INCA, 2023).

No Brasil, o câncer de colo do útero ainda é considerado um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência e ao impacto significativo na vida das mulheres acometidas. A doença afeta não apenas a saúde física, mas também gera consequências sociais, psicológicas e econômicas. Muitas pacientes acabam perdendo o emprego ou sendo afastadas de suas atividades laborais em razão dos efeitos debilitantes do câncer e de seu tratamento. Além disso, o diagnóstico traz um forte impacto emocional, marcado por sentimentos de luto e desmotivação. A qualidade de vida sexual também é afetada durante o tratamento, o que pode prejudicar o relacionamento conjugal (ENDALE et al., 2022; PIMENTEL et al., 2022).

O Papilomavírus Humano (HPV) está intimamente relacionado ao desenvolvimento do CCU, devido ao seu potencial oncogênico (ZUR HAUSEN, 2002). Estudos demonstram que até 99,7% dos casos de CCU apresentam o DNA do HPV, sendo os tipos 16 e 18 responsáveis por aproximadamente 70% dos casos (WALBOOMERS et al., 1999; WEI et al., 2024). No entanto, outros genótipos do HPV também podem estar envolvidos no desenvolvimento do câncer, embora com menor frequência. Entre esses genótipos estão os tipos 82, 69, 26, 73, 68, 51, 56, 39, 59, 35, 52, 31, 58, 33 e 45 (WEI et al., 2024), classificados como HPV de alto risco oncogênico.

O HPV é um vírus epiteliotrópico, transmitido por meio do contato sexual. Para que a infecção ocorra, o vírus precisa acessar a camada basal do epitélio cervical, por meio de lesão ou abrasão, atingindo as células basais que apresentam potencial replicativo. O ciclo de vida do HPV começa com a infecção da camada basal das células epiteliais através de microlesões, onde o vírus se replica no núcleo celular, utilizando as proteínas E1 e E2 para manter e amplificar seu DNA (DOORBAR, 2023). À medida que as células se diferenciam, o HPV ajusta sua replicação, evitando a detecção pelo sistema imunológico e liberando novas partículas virais nas camadas superficiais do epitélio, facilitando sua transmissão.

O HPV emprega estratégias para evitar a resposta imune e, em infecções persistentes por tipos de alto risco, como HPV 16 e 18, as proteínas E6 e E7 inativam os supressores tumorais p53 e pRb e a proteína E5 estimular a proliferação celular (ZUR HAUSEN, 2002; DOORBAR, 2023). Isso resulta em proliferação celular descontrolada, podendo levar à formação de tumores, especialmente no colo do útero. A integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro está frequentemente associada ao desenvolvimento de câncer cervical (DOORBAR, 2023).

Outra fase no ciclo do HPV é a fase de latência, que ocorre quando a infecção é controlada pelo sistema imunológico, mas o vírus não é completamente eliminado. Durante esse período, o HPV regula cuidadosamente a expressão de seus genes entre as camadas basal e parabasal, mantendo uma atividade discreta e tardia. Para permanecer latente, o vírus utiliza algumas estratégias: a proteína E5 reduz a apresentação de antígenos por meio de moléculas MHC de classe I na superfície da célula, enquanto a proteína E7 inibe o processamento de antígenos estranhos por meio da supressão de TAP1 e também restringe a chegada de células de Langerhans para o local da infecção (DOORBAR, 2023).

Dessa forma, os fatores de risco para o CCU incluem a infecção persistente pelo HPV, potencializada pelo seu efeito oncogênico, e outros fatores como a idade, com um pico de incidência em mulheres acima de 35 anos e outro em mulheres com mais de 70 anos. A idade em que a mulher começou a atividade sexual, o comportamento sexual do parceiro e o número de parceiros sexuais também é relevante, já que esses fatores aumentam o risco de infecção pelo HPV.

Fatores socioeconômicos, como baixa escolaridade e condição financeira, também desempenham um papel importante na infecção pelo HPV. A falta de informação sobre a prevenção e o rastreamento do câncer, somada às dificuldades de acesso aos serviços de saúde, contribuem para a maior vulnerabilidade das mulheres (PINA-SANCHEZ et al., 2022; RIBEIRO et al., 2015). Fatores imunológicos, como a infecção pelo HIV ou o uso de imunossupressores também representam um aspecto importante para o desenvolvimento do CCU, além do tabagismo, que compromete a resposta imunológica local, facilitando a progressão para lesões pré-cancerosas. Por fim, a gravidez múltipla também funciona como fator de risco, devido às alterações hormonais e imunes que ocorrem durante a gestação (RIBEIRO et al., 2015).

A prevenção do CCU desempenha um papel crucial no combate da doença e pode ser feita por meio do rastreio das lesões intraepiteliais cervicais precursoras, pela detecção

molecular do DNA do HPV e pela vacinação contra o vírus. Uma das principais estratégias adotadas é a vacinação, iniciada no Brasil em 2014, atualmente disponível gratuitamente no Sistema Único de Saúde (SUS), em dose única, para meninas e meninos de 9 a 14 anos, e pessoas imunossuprimidas na faixa etária de 9 a 45 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024).

No Brasil, o principal método de rastreio do câncer de colo de útero ainda é o exame citopatológico cérvico-vaginal periódico, que consiste na análise microscópica de células coletadas do colo uterino, indicado para mulheres acima de 25 anos ou que já iniciaram atividade sexual (Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero, 2016) (INCA, 2016). O exame citopatológico detecta alterações celulares compatíveis com a infecção por HPV, e quando conduzido em campanhas regulares organizadas resulta em diminuição significativa da incidência do CCU.

No entanto, apesar do custo reduzido, a citologia apresenta baixa sensibilidade e baixo valor preditivo negativo. Assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou nos últimos anos os testes de detecção molecular do DNA HPV para o rastreio do CCU. Esses testes também foram incorporados às novas diretrizes de rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil e encontram-se em fase de implantação.

O teste de detecção do DNA do HPV apresenta alta sensibilidade e especificidade, permitindo a antecipação do diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II ou mais, além de alto valor preditivo negativo (IARC, 2022). O teste pode ser realizado por meio de autocoleta, o que facilita o acesso em regiões mais isoladas do Brasil e do mundo. A recomendação é que o teste seja feito a cada cinco anos após um resultado inicial negativo, permitindo também a avaliação da eficácia do tratamento de lesões precursoras do CCU (IARC, 2022; Zeferino et al, 2018)

A infecção por HPV pode acometer qualquer indivíduo sexualmente ativo, sendo mais comum em mulheres jovens, que geralmente apresentam lesões de baixo grau, com menor risco para o desenvolvimento de câncer. No entanto, a incidência de lesões de alto grau e câncer de colo de útero aumenta significativamente em mulheres entre 30 e 39 anos (Ministério da Saúde, 2024). O CCU tem um bom prognóstico quando detectado precocemente, reforçando a importância de um rastreamento eficaz, especialmente em populações expostas aos fatores de risco.

A evolução do CCU pode ser analisada pelo estadiamento clínico que avalia a extensão da doença (TNM), considerando o tamanho e localização do tumor, o envolvimento linfonodal e a presença de metástases à distância (AJCC, 2017). No

entanto, o prognóstico do CCU no Brasil não segue os padrões mundiais, sendo prejudicado pelo diagnóstico tardio da doença, dificuldades no acesso ao tratamento em algumas regiões, além de limitações no acesso à informação e falhas no rastreamento preventivo devido a barreiras organizacionais e desigualdades sociais, econômicas, culturais e raciais (LOPES et al., 2019).

Em 2020, a OMS apresentou uma iniciativa global com a meta de acelerar a erradicação do CCU, como uma questão de saúde pública mundial até 2030. Essa iniciativa é baseada em três pilares de ação: vacinação completa de pelo menos 90% das meninas com até 15 anos, 70% das mulheres submetidas devem realizar um teste de alto desempenho aos 35 anos e, novamente, aos 45 anos e 90% das mulheres que tenham a doença cervical identificada devem receber tratamento adequado (OMS, 2021).

O entendimento da prevalência e da distribuição genotípica do HPV no câncer de colo do útero no Brasil é fundamental para ampliar o alcance das políticas públicas e aumentar a efetividade dos programas de rastreamento do vírus na população. Esse conhecimento permite ainda direcionar melhor os recursos, definir estratégias de prevenção mais adequadas e ajustar as ações de vigilância em saúde para focar nos tipos virais mais prevalentes, contribuindo diretamente para a redução da incidência do CCU e, conseqüentemente, para a diminuição da mortalidade associada a este tipo de câncer.

Assim, este estudo visa avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, a prevalência e a distribuição genotípica do Papilomavírus Humano em neoplasias intraepiteliais cervicais e no câncer do colo do útero, em mulheres de diferentes regiões do país. O entendimento desses dados é fundamental para ampliar o alcance das políticas públicas, aumentar a efetividade dos programas de rastreamento do vírus e direcionar melhor os recursos, permitindo definir estratégias de prevenção mais adequadas e ajustar ações de vigilância em saúde para focar nos tipos virais mais prevalentes, contribuindo para a redução da incidência da doença e da mortalidade associada ao câncer de colo do útero.

MÉTODOS

Este estudo compreende uma revisão sistemática sobre os estudos observacionais que avaliaram a prevalência e a distribuição dos principais genótipos de HPV no câncer do colo de útero (CCU) e em neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC2/3) em pacientes do Brasil. O estudo seguiu as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*).

Metodologia de Busca

A busca dos artigos científicos foi realizada na base de dados do PUBMED/MEDLINE, em 31 de dezembro de 2024, a partir dos termos “*cervical cancer AND HPV AND Brazil NOT review*”. Com base em critérios pré-estabelecidos, foram levantados artigos científicos publicados em inglês, no período de 1º de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2024. Além disso, foram examinadas as listas de referências das publicações identificadas para estudos adicionais. Dois autores (FRS e LKO) avaliaram, de forma independente, os títulos e resumos dos artigos levantados, a fim de identificar os mais relevantes para leitura completa. Casuísticas estudadas, ou subpopulações, avaliadas em mais de um estudo foram incluídas apenas uma vez nas análises. A distribuição genotípica do HPV foi computada independente do genótipo aparecer em infecção simples ou múltipla. Discordâncias e discrepâncias entre os resultados coletados foram resolvidas mediante discussão com um terceiro revisor (VAS). Os dados coletados dos artigos incluídos na revisão sistemática e metanálise foram examinados a partir de tabelas de contingência, montadas previamente.

Seleção de estudos

Os critérios de inclusão dos artigos foram os seguintes: (1) estudos primários e descritivos, com, (2) no mínimo, oito pacientes brasileiras; (3) estudos com dados brutos e de prevalência de HPV objetivamente apresentados; (4) estudos com metodologia de detecção de HPV claramente descrita; (5) estudos cujo diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical ou câncer do colo de útero foi confirmado por histopatologia; (6) estudos que usaram métodos moleculares de PCR (reação em cadeia da polimerase), PCR em tempo real, hibridização reversa, RFLP e sequenciamento de DNA para detecção e genotipagem de HPV; (7) estudos publicados a partir do ano 2010, (8) nos idiomas

português, inglês e espanhol. Já os critérios de exclusão de artigos foram: (1) revisões sistemáticas e meta-análises; (2) relatos de casos; (3) editoriais; (4) comentários; (5) artigos sem resumo disponível; (6) artigos cujos métodos não foram especificados com clareza; (7) artigos com metodologia inadequada para o estudo; (8) artigos com casuística duplicada.

Extração de dados

Os dados coletados dos artigos incluídos foram: título da publicação, autores, ano de publicação, local (instituição/cidade/região), desenho do estudo, casuística estudada, forma de recrutamento da população, idade média/mediana, prevalência geral de HPV, tipo de HPV detectado (genotipagem), metodologia de detecção de HPV e primers usados, metodologia de genotipagem com número e tipo de amostras analisada. Os dados de prevalência foram tabulados para o câncer do colo de útero e para neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC2/3), a fim de determinar a distribuição dos principais genótipos nos dois tipos de lesões.

RESULTADOS

Características dos estudos incluídos:

A busca inicial realizada na base de dados PubMed identificou um total de 526 artigos publicados entre 1º de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2024. Após a leitura dos títulos e resumos, 68 estudos foram selecionados para leitura na íntegra. Desses, 22 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos para extração de dados, sendo 17 referentes ao CCU e 14 sobre NIC2/3. Entre os estudos selecionados, 9 estudos abordaram simultaneamente CCU e NIC 2/3. Para fins de análise, os dados referentes às lesões precursoras (NIC2/3) foram agrupados, permitindo uma avaliação conjunta da prevalência e da distribuição genotípica do HPV nessas categorias de lesão. A figura 1 apresenta o fluxograma de levantamento, seleção e inclusão dos estudos.

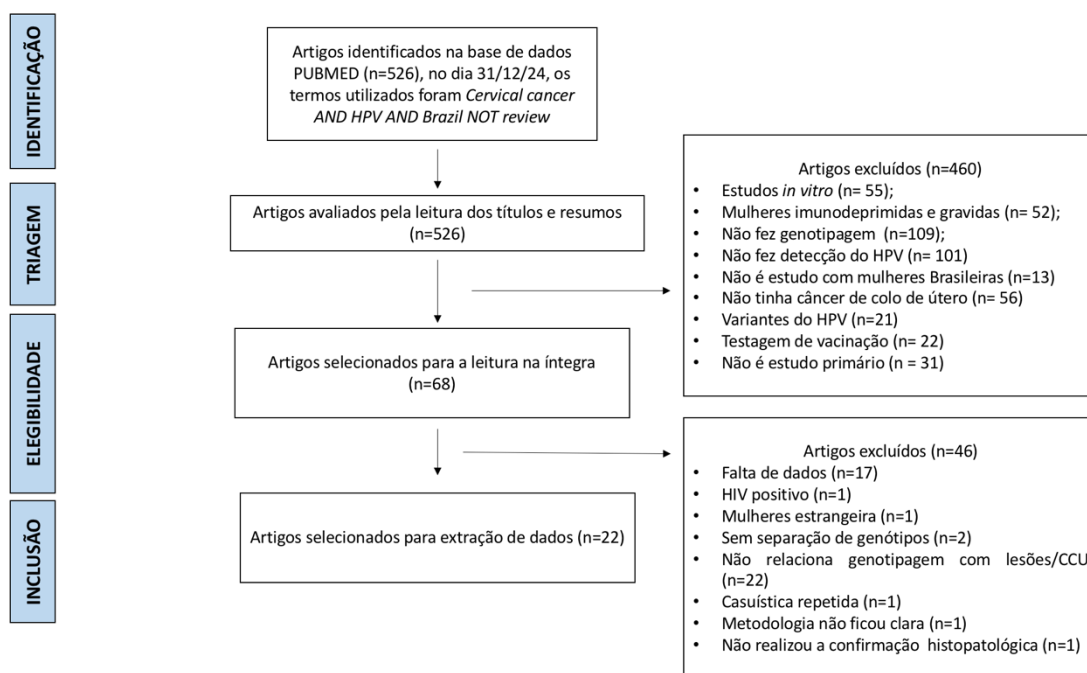


Figura 1- Fluxograma de seleção dos artigos

Os estudos incluídos foram conduzidos em diferentes regiões do Brasil, abrangendo o Sudeste, Sul, Centro-Oeste, Nordeste e Norte. Observou-se que as regiões Sudeste e Nordeste concentraram o maior número de publicações, com dez e sete estudos, respectivamente. Por outro lado, as regiões Norte e Sul apresentaram a menor representatividade, com apenas um estudo realizado em cada uma delas. A maior

casuística foi observada no estudo ALMEIDA *et al.* (2017), que avaliou 1.183 participantes, enquanto TAVARES *et al.* (2014) apresentou a menor amostra, com cerca de apenas oito participantes, entre todos os artigos incluídos.

Deteção de HPV nos CCU e NIC2/3:

Os 19 estudos que abordaram a infecção por HPV no CCU incluíram um total de 2.498 participantes, das quais 2.332 apresentaram resultado positivo para a detecção de HPV, com prevalência variando entre 69,5% e 100%. Em relação à distribuição regional, a região Sudeste concentrou o maior número de participantes, com 1.356 casos (88%), distribuídos em oito estudos (POSSATI-RESENDE *et al.*, 2023; PAYANO *et al.*, 2023; NOGUEIRA DIAS GENTA *et al.*, 2017; DE ALMEIDA *et al.*, 2017; VEO *et al.*, 2015; de OLIVEIRA *et al.*, 2013, AMARO-FILHO *et al.*, 2012; HASSUMI-FUKASAWA *et al.*, 2012). No Nordeste, foram avaliadas 352 participantes (91%), em sete estudos (MIRANDA *et al.*, 2020; DA SILVA *et al.*, 2020; SERRA *et al.*, 2018; TAVARES *et al.*, 2014; FERNANDES *et al.*, 2013; FERNANDES *et al.*, 2011; FERNANDES *et al.*, 2010); no Norte, 593 participantes (100%) foram avaliadas em um estudo (DE ALMEIDA *et al.*, 2017); e, no Centro-Oeste, 31 participantes (100%) foram avaliadas em dois estudos (PRATA *et al.*, 2015; RIBEIRO *et al.*, 2011).

Em todos os estudos incluídos, a detecção do DNA HPV foi realizada por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR), utilizando principalmente os primers MY09/11 (MIRANDA *et al.*, 2020; SERRA *et al.*, 2018; TAVARES *et al.*, 2014; FERNANDES, *et al.*, 2013; FERNANDES *et al.*, 2011; DISCACCIATI *et al.*, 2014) e GP5+/6+ (GILLIOTOS *et al.*, 2012; ALMEIDA *et al.*, 2017; FERNANDES *et al.*, 2010). Outras metodologias empregadas incluíram nested-PCR, hibridização reversa em dotblot e lineblot, análise de fragmentos de restrição (RFLP), PCR em tempo real e sequenciamento gênico, cada uma contribuindo para a identificação e tipagem dos genótipos de HPV com diferentes níveis de sensibilidade e especificidade. As amostras biológicas analisadas compreenderam tecido tumoral fixado em formol e incluído em parafina, amostras cervicais de células exfoliativas, bem como tecido tumoral coletado por biópsia a fresco, permitindo a aplicação adequada das diferentes metodologias moleculares.

Os 14 estudos que abordaram NIC2/3 incluíram um total de 2.230 participantes, das quais 2.063 apresentaram resultado positivo para detecção de HPV, com prevalência

variando entre 71% e 100%. Em relação à distribuição regional, a região Sudeste demonstrou o maior número de participantes positivas, com 1.156 casos (91%), distribuídos em cinco estudos (POSSATI-RESENDE *et. al.*, 2023; PAYANO *et. al.*, 2023; TEIXEIRA *et. al.*, 2023; LEVI *et. al.*, 2019; DISCACCIATI *et. al.*, 2014). No Nordeste, foram registrados 493 participantes (92%), em cinco estudos (MIRANDA *et. al.*, 2020; SERRA *et. al.*, 2018; TAVARES *et al.*, 2014; FERNANDES *et.al.*, 2010); no Sul, 263 participantes (94,3%), em um estudo (GIGLIO-TOSS *et. al.*, 2012); e, no Centro-Oeste, 158 participantes (95%), em três estudos (PRATA *et. al.*, 2015; DA SILVA BARROS *et. al.*, 2012; Ribeiro *et. al.*, 2011).

Os dados extraídos dos estudos incluídos nesta revisão sistemática da literatura estão descritos nas tabelas 1 e 2, a seguir.

R evisão de literatura	Título	Metodologia de Detecção e Genotipagem de HPV	Tipo de Amostra	n casos CCU	Prevalência de HPV no CCU	HPV16	HPV18	HPV 31	HPV 33	HPV35	HPV39	HPV 45	HPV51	HPV 52	HPV 56	HPV 58	HPV59	HPV67	HPV66	HPV68	HPV82	Outros
POSSATI-FESENDE et al., 2023	Risk Profile of High-grade Cervical Lesions and Cervical Cancer Considering the Combination of Cytology, HPV Genotype, and Age among Women Undergoing Colposcopy	PCR em tempo real (COBAS/ROCHE)	Biópsia e citologia a fresco	127	120 (94.5%)	64	36	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40
PAYANO et al., 2023	Immunostaining of A-Activin and Follistatin is Decreased in HPV(+) Cervical Pre-Invasive and Invasive Lesions	PCR e hemi-nested PCR	FFPE	32	30 (93.8%)	22	5	5	0	2	0	2	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
MIRANDA et al., 2020	Correlation between human papillomavirus infection and histopathological diagnosis of women in Northeast Brazil	PCR/RFLP	Biópsia e citologia a fresco	37	37 (100%)	13	4	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DA SILVA et al., 2020	Role of HPV 16 variants among cervical carcinoma samples from Northeastern Brazil	PCR, Nested PCR e Sequenciamento	Biópsia a fresco	120	88 (73.3%)	47	12	2	3	6	0	5	0	3	0	2	1	0	0	0	0	3
SERRA et al., 2018	Prevalence of human papillomavirus types associated with cervical lesions in Sergipe state, Northeastern Brazil: high frequency of a possibly carcinogenic type	PCR e Sequenciamento	Biópsia e citologia a fresco	9	9 (100%)	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
NOGUEIRA DIAS GENTIL et al., 2017	Multiple HPV genotype infection impact on invasive cervical cancer presentation and survival	PCR em tempo real (BD ONCOARRAY)	FFPE	282	246 (84.2%)	157	24	10	17	0	0	12	0	0	0	17	0	0	0	0	0	26
DE ALMEIDA et al., 2017	Human Papillomavirus Genotype Distribution among Cervical Cancer Patients prior to Brazilian National HPV Immunization Program	PCR e Sequenciamento	Biópsia a fresco	580	567 (97%)	382	89	13	13	14	10	38	2	10	2	12	6	0	0	3	0	0
DE ALMEIDA et al., 2017	Human Papillomavirus Genotype Distribution among Cervical Cancer Patients prior to Brazilian National HPV Immunization Program	PCR e Sequenciamento	Biópsia a fresco	583	583 (100%)	388	70	19	26	16	5	26	5	17	4	9	9	2	1	1	0	0
PREATA et al., 2015	Local immunosuppression induced by high viral load of human papillomavirus: characterization of cellular phenotypes producing interferon-10 in cervical neoplastic lesions	PCR/RFLP	Biópsia a fresco	22	22 (100%)	12	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VEO et al., 2015	Clinical characteristics of women diagnosed with carcinoma who tested positive for cervical and anal high-risk human papillomavirus DNA and E6 RNA	PCR em tempo real tipo espectral	Biópsia e citologia a fresco	117	88 (75.20%)	79	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TAVARES et al., 2014	Chlamydia trachomatis infection and human papillomavirus in women with cervical neoplasia in Pernambuco-Brazil	PCR e Sequenciamento	Biópsia e citologia a fresco	8	8 (100%)	5	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FERNANDES et al., 2013	Prevalence of Human Papillomavirus Type 58 in Women With or Without Cervical Lesions in Northeast Brazil	PCR e Dot Blot	Biópsia a fresco	98	88 (89.8%)	55	11	5	3	0	0	4	0	0	1	8	0	0	0	1	0	0
DE OLIVEIRA et al., 2013	Human papillomavirus genotypes distribution in 175 invasive cervical cancer cases from Brazil	PCR e LineBlot (ROCHE)	Biópsia a fresco	175	170 (98.8%)	132	21	15	12	10	1	9	0	2	1	3	2	0	0	0	0	4
AMARO-FILHO et al., 2013	A Comparative Analysis of Clinical and Molecular Factors with the Stage of Cervical Cancer in a Brazilian Cohort	PCR/NestedPCR/Sequenciamento (INNOUIPA)	FFPE	87	83 (95.4%)	58	1	1	11	3	0	0	0	3	0	2	0	1	0	0	0	1
HASSUNI-FUKASAWA et al., 2012	Expression of BAG-1 and PARP-1 in Precursor Lesions and Invasive Cervical Cancer Associated with Human Papillomavirus (HPV)	PCR e PCR tipo específica	FFPE	46	32 (69.5%)	27	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
FERNANDES et al., 2011	Human papillomavirus prevalence in women with normal cytology and with cervical cancer in Natal, Brazil	PCR e DotBlot	Biópsia e citologia a fresco	48	41 (85.4%)	28	4	0	2	0	0	2	0	0	2	6	0	0	0	1	0	1
RIBEIRO et al., 2011	Association between HPV types and species groups and cervical neoplasia from a high-risk area for cervical cancer, Goiânia, Brazil	PCR e LineBlot (ROCHE)	Biópsia e citologia a fresco	9	9 (100%)	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
FERNANDES et al., 2010	Prevalence of human papillomavirus in archival samples obtained from patients with cervical pre-malignant and malignant lesions from Northeast Brazil	PCR e DotBlot	FFPE	88	81 (92%)	52	12	5	4	0	0	4	0	2	1	8	1	0	0	0	0	0

Quadro 1 - Prevalência e genotipagem do HPV no CCU

Autores	Região Geográfica	Título	Metodologia	Amostra	n casos NIC 2 e 3	Prevalência de HPV no NIC 2 e 3	HPV1	HPV1	HPV	HPV	HPV3	HPV3	HPV	HPV	HPV5	HPV	HPV	HPV5	HPV6	HPV6	HPV	HPV	Outro
POSSATI-RESENDE et al., 2023	Sudeste	Risk Profile of High-grade Cervical Lesions and Cervical Cancer Considering the Combination of Cytology, HPV Genotype, and Age among Women Undergoing Colposcopy	PCR em tempo real (COBAS)	Biópsia e citologia à fresco	851	773 (90,8%)	506	77	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	380
PAVANO et al., 2023	Sudeste	Immunostaining of A-Actin and Follistatin Is Decreased in HPV(+) Cervical Pre-Neoplastic and Neoplastic Lesions	PCR e hemi-nested PCR	FFPE	69	61 (71,04%)	29	11	1	0	1	0	5	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
TEIXEIRA et al., 2023	Sudeste	Cervical Cancer Screening with DNA-HPV Testing and Precancerous Lesions Detection: A Brazilian Population-based Demonstration Study	PCR em tempo real (COBAS)	Biópsia e citologia à fresco	197	197 (100%)	84	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	52
MIRANDA et al., 2020	Nordeste	Correlation between human papillomavirus infection and histopathological diagnosis of women in Northeast Brazil	PCR/RLEP	Biópsia e citologia à fresco	117	117 (100%)	61	14	13	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30
LEVY et al., 2019	Sudeste	High-Risk HPV Testing in Primary Screening for Cervical Cancer in the Public Health System, São Paulo, Brazil	BD OncoPrint™	Biópsia e citologia à fresco	76	76 (100%)	108	11	27	44	16	16	8	6	24	11	44	11	11	0	6	0	77
SERRA et al., 2018	Nordeste	Prevalence of human papillomavirus types associated with cervical lesions in Sergipe state, Northeastern Brazil: high frequency of a possibly carcinogenic type	PCR e Sequenciamento	Biópsia à fresco	67	63 (95,4%)	55	1	0	3	1	0	2	0	0	0	0	0	3	0	0	0	6
PRATA et al., 2015	Centro-Oeste	Local immunosuppression induced by high viral load of human papillomavirus: characterization of cellular phenotypes producing interleukin-10 in cervical neoplastic lesions	PCR/RFLP	Biópsia à fresco	36	36 (100%)	16	18	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DISCACCIATI et al., 2014	Sudeste	Prognostic Value of DNA and mRNA E6/E7 of Human Papillomavirus in the Evolution of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2	PCR/LineBd (ROCHE)	Biópsia e citologia à fresco	49	46 (93%)	22	2	5	9	3	3	1	3	7	7	5	0	2	1	3	4	6
TAVARES et al., 2014	Nordeste	Chlamydia trachomatis infection and human papillomavirus in women with cervical neoplasia in Pernambuco-Brazil	PCR e Sequenciamento	Biópsia e citologia à fresco	102	101 (99%)	58	43	3	5	0	0	1	0	2	1	3	0	0	1	0	0	2
FERNANDES et al., 2013	Nordeste	Prevalence of Human Papillomavirus Type 58 in Women With or Without Cervical Lesions in Northeast Brazil	PCR e Dot Blot	Biópsia à fresco	153	124 (81%)	78	12	8	7	0	0	7	0	3	1	15	2	0	0	1	0	2
DA SILVA BARROS et al., 2012	Centro-Oeste	Association of HPV Infection and Chlamydia trachomatis Seropositivity in Cases of Cervical Neoplasia in Midwest Brazil	PCR/LineBd (ROCHE)	Biópsia e citologia à fresco	49	46 (93,8%)	26	2	4	1	4	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	1	23
GIGLIO-TOSS et al., 2012	Sul	Case-control study of HLA-G promoter methylation status, HPV infection and cervical neoplasia in Curitiba, Brazil: a pilot analysis	PCR/LineBd (ROCHE)	Biópsia e citologia à fresco	279	263 (94,3%)	171	21	50	31	27	0	13	0	24	0	0	0	0	0	0	0	26
RIBEIRO et al., 2011	Centro-Oeste	Association between HPV types and species groups and cervical neoplasia from a high-risk area for cervical cancer, Goiânia, Brazil	PCR e LineBd (ROCHE)	Biópsia e citologia à fresco	83	76 (91,6%)	40	3	8	4	5	1	3	1	5	1	2	0	0	0	0	1	0
FERNANDES et al., 2010	Nordeste	Prevalence of human papillomavirus in archival samples obtained from patients with cervical pre-malignant and malignant lesions from Northeast Brazil	PCR e Dot Blot	FFPE	102	84 (82,4%)	62	8	5	5	0	0	2	0	2	1	6	2	0	0	0	0	0

Quadro 2 - Prevalência e genotipagem do HPV no NIC 2 e 3

Distribuição nos genótipos de HPV nos CCU e NIC2/3:

Os genótipos de HPV de maior prevalência nos casos de CCU foram o HPV16 (62%) e o HPV18 (13%), seguidos pelos tipos HPV45 (4,0%), HPV33 (4,0%), HPV31 (3%), HPV58 (3%) e HPV35 (2%). Dos 19 estudos incluídos, sete abordaram casos de adenocarcinomas, com cerca de 90% de positividade para HPV. Todos os estudos relataram carcinoma de células escamosas, cuja prevalência média de HPV foi de 86%; e três incluíram carcinoma adenoescamoso, com prevalência de 93%. Observou-se que o carcinoma de células escamosas apresentou maior prevalência do genótipo HPV16, enquanto os casos de adenocarcinoma e carcinoma adenoescamoso mostraram predomínio do genótipo HPV18.

Os genótipos de HPV de maior prevalência nas lesões NIC 2 e NIC 3 foram o HPV16 (59%) e o HPV18 (11%), seguidos pelos tipos HPV31 (6%), HPV33 (5%), HPV35 (3%), HPV52 (3%) e HPV58 (3%). Dos 14 artigos incluídos, sete abordaram casos de lesões glandulares, com prevalência média de 96,5% de positividade para HPV; todos relataram lesões escamosas, cuja prevalência média foi de 90%. Observou-se que as lesões escamosas apresentaram maior prevalência do genótipo HPV16, enquanto as lesões glandulares mostraram predomínio do genótipo HPV18.

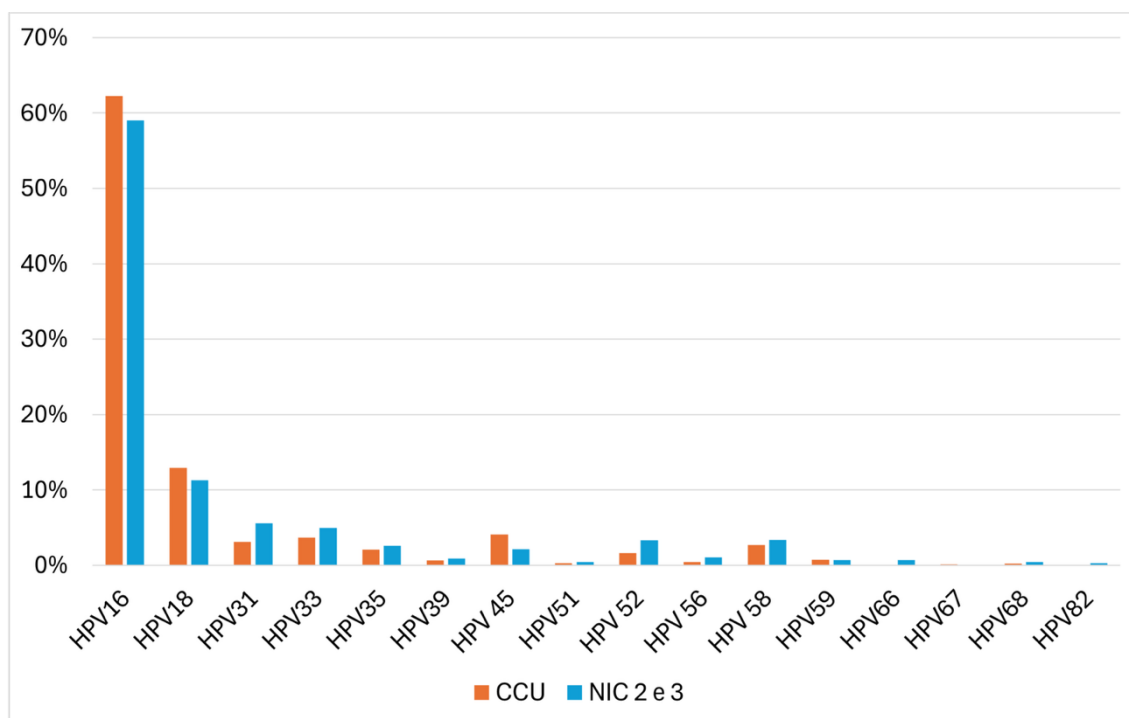


Figura 2 - Prevalência combinada dos principais genótipos de HPV na neoplasia intraepitelial cervical (NIC2 e NIC3) em estudos brasileiros

A vacina tetravalente confere proteção contra os genótipos HPV6, 11, 16 e 18, abrangendo, portanto, os principais genótipos de alto risco oncogênico identificados nesta revisão o HPV16 e HPV18, além de incluir os genótipos 6 e 11, relacionados a lesões benignas, como os verrugas anogenitais. Dessa forma, é esperado um impacto expressivo na redução da incidência do câncer do colo do útero (CCU) e de suas lesões precursoras associadas especificamente aos genótipos 16 e 18, que correspondem à maioria dos casos analisados.

Entretanto, deve-se considerar que o desenvolvimento das lesões induzidas pelo HPV apresenta um curso clínico insidioso e de progressão lenta, podendo levar anos até sua manifestação, sobretudo em indivíduos imunocompetentes. Assim, embora o efeito protetor da vacinação esteja amplamente demonstrado na literatura, ainda são necessários estudos longitudinais e de vigilância epidemiológica que permitam avaliar, ao longo do tempo, alterações no perfil genotípico circulante no país, incluindo a possível substituição por variantes não contempladas pela vacina.

DISCUSSÃO

A análise da prevalência e distribuição genotípica de HPV na neoplasia intraepitelial cervical e no câncer do colo do útero nas diferentes regiões do Brasil é de grande importância na avaliação do impacto das vacinas contra o HPV no câncer cervical e nos programas de rastreamento vigentes. Esta revisão sistemática e metanálise estimou a prevalência e a distribuição dos principais genótipos de HPV de alto risco na neoplasia intraepitelial cervical (NIC2/3) e no câncer do colo do útero em pacientes brasileiras, nos últimos 15 anos. O principal diferencial deste trabalho consiste nos critérios de seleção adotados, uma vez que todos os estudos incluídos utilizaram PCR como método de detecção de HPV, e apenas casos confirmados histopatologicamente de neoplasia intraepitelial cervical e câncer do colo do útero foram considerados, garantindo maior precisão na análise.

Em uma metanálise de SILVA *et al.* (2022), a prevalência e a distribuição dos genótipos de HPV foram investigadas no câncer do colo do útero em mulheres coinfectadas pelo HIV. Embora o estudo apresente achados relevantes, o foco em uma população com risco cinco vezes maior de desenvolver a doença limita a aplicabilidade dos resultados à população geral (ONU, 2019). Assim, o presente estudo se destaca por avaliar a ocorrência dos genótipos em mulheres imunocompetentes, oferecendo uma perspectiva mais representativa do comportamento do HPV na população imunocompetente.

Outra metanálise, conduzida por Colpani *et al.* (2020), teve como objetivo estimar a prevalência da infecção genital, anal e oral pelo HPV em diferentes regiões do Brasil. O estudo apresentou dados relevantes ao evidenciar a prevalência combinada do vírus em distintas regiões anatômicas e geográficas do Brasil. Contudo, não realizou a distinção entre casos de CCU e lesões precursoras, além de incluir estudos que empregaram o método de captura híbrida na detecção do DNA viral. Apesar de ser considerado o padrão ouro na detecção molecular do HPV no início deste século, o método não permite a genotipagem viral, limitando a caracterização dos genótipos específicos de HPV detectados nas diferentes populações.

Uma das limitações deste estudo refere-se ao tipo de amostra, fator crucial para a sensibilidade dos testes de detecção do HPV. Conforme destacado por PAYANO *et al.* (2023), a utilização de tecido tumoral fixado em formol e incluído em parafina (FFPE)

pode expor o material à ação do formaldeído, durante o protocolo de fixação e armazenamento prolongado, condições que degradam os ácidos nucleicos e dificultam a detecção do genoma viral por meio de PCR. Essa degradação pode resultar em testes falsamente negativos, contribuindo para uma subestimativa da prevalência do HPV.

Outra limitação importante foi a ausência de estratificação por tipo histopatológico de CCU. Embora alguns estudos, como Possati-Resende et al. (2023) e De Almeida et al. (2017), tenham apresentado essa divisão e indicado os genótipos mais predominantes em cada subtipo, a maioria dos trabalhos não realizou essa estratificação e nem forneceu dados de genotipagem detalhados, restringindo a compreensão da distribuição dos HPV nos diferentes tipos histológicos. Essa lacuna evidencia a necessidade de pesquisas futuras que considerem a histopatologia do CCU, permitindo uma análise mais precisa da relação entre os genótipos de HPV e os subtipos de tumor, com implicações diretas no manejo clínico.

De acordo com os nossos resultados, a prevalência combinada do HPV16 (62%) e do HPV18 (13%) no câncer do colo do útero somou 75% dos casos analisados. Com base nesses resultados, é possível prever que a vacina tetravalente anti-HPV, implementada no sistema público de saúde no Brasil, deverá reduzir cerca de 70% dos casos incidentes de câncer do colo do útero no país. Entretanto, frente aos demais genótipos detectados, como o HPV31, HPV33, HPV45, HPV52 e HPV58, que somaram uma prevalência combinada de aproximadamente 16%, a vacina nonavalente anti-HPV, deve ser fortemente considerada a fim ampliar o potencial impacto da vacinação sobre a incidência do câncer do colo do útero no Brasil.

No estudo de DE ALMEIDA *et al.* (2017), o terceiro genótipo de HPV mais comum, depois do HPV16 e 18, foi o HPV 45, com 38 casos na região Sudeste e 26 na região Norte, evidenciando uma limitação da vacina tetravalente e reforçando a necessidade da vacina nonavalente no Sistema Único de Saúde (SUS). No presente estudo, observou-se um aumento da frequência do HPV 35, indicando que, embora a vacinação nonavalente amplie a proteção, o monitoramento contínuo dos genótipos circulantes permanece essencial para avaliar a cobertura vacinal e ajustar estratégias de prevenção do câncer do colo do útero.

Um dos principais objetivos deste estudo foi oferecer uma base sólida para análises futuras que utilizem esta análise comparativa como referência para investigar possíveis mudanças na distribuição dos genótipos do HPV associados ao câncer do colo

do útero (CCU) e às neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC2/3) no Brasil. Espera-se que esses dados possam contribuir para a avaliação da efetividade das políticas públicas voltadas à prevenção e controle dessas doenças, como os programas de vacinação, além de estratégias de conscientização populacional e aprimoramento das ações de rastreamento e detecção precoce. Dessa forma, o estudo busca não apenas sintetizar o conhecimento existente, mas também orientar intervenções mais direcionadas e baseadas em evidências.

CONCLUSÕES

- Esta revisão sistemática da literatura confirma a alta prevalência de HPV no câncer do colo do útero e nas neoplasias intraepiteliais cervicais das mulheres brasileiras nos últimos quinze anos.

- Nossos resultados demonstram que os estudos de prevalência e distribuição genotípica do HPV ainda são escassos no país e que podem não refletir a totalidade da população do país, visto que algumas regiões geográficas encontram-se sub-representadas e algumas casuísticas muito limitadas.

- A distribuição genotípica do HPV descrita neste estudo é consistente com aquela detectada em outras regiões geográficas, com maior prevalência do HPV16 e HPV18, seguidos pelo HPV33, HPV31, HPV35, HPV45, HPV52 e HPV58.

- A prevalência estimada para o HPV16 e HPV18 no câncer do colo do útero neste estudo foi de 75%, e de cerca de 70% nas neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC2/3).

- Outros genótipos de HPV de alto risco oncogênico foram detectados em menores proporções somaram aproximadamente 16% e 20%, respectivamente, no CCU e nas NIC2/3, o que torna a vacina nonavalente anti-HPV fortemente recomendada no sentido de ampliar o impacto da vacinação na redução da incidência do câncer do colo do útero no Brasil.

- Estudos que investigam a prevalência e distribuição genotípica do HPV na neoplasia intraepitelial cervical e no câncer do colo do útero no Brasil devem ser continuamente implementados, no sentido de fornecer dados de base mais consistentes para as avaliações futuras da eficácia da vacinação anti-HPV na população do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. ZUR HAUSEN, H. *Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application*. *Nature Reviews Cancer*, v. 2, n. 5, p. 342–350, maio 2002. DOI: 10.1038/nrc798.
2. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). *Cervical Cancer Screening*. *IARC Handbooks of Cancer Prevention*, v. 18. Lyon: IARC, 2022.
3. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). *Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero*. 2. ed. rev. e atual. Rio de Janeiro: INCA, 2016.
4. ENDALE, H.; MULUGETA, T.; HABTE, T. *The socioeconomic impact of cervical cancer on patients in Ethiopia: evidence from Tikur Anbessa Specialized Hospital*. *Cancer Management and Research*, v. 14, p. 1615–1625, 2022. DOI: 10.2147/CMAR.S352389.
5. WEI, F.; GEORGES, D.; MAN, I.; BAUSSANO, I.; CLIFFORD, G. M. *Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature*. *The Lancet*, v. 404, n. 10451, p. 435–444, 3 ago. 2024.
6. WALBOOMERS, J. M. et al. *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. *The Journal of Pathology*, v. 189, n. 1, p. 12–19, set. 1999. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
7. DOORBAR, J. et al. *The biology and life-cycle of human papillomaviruses*. *Vaccine*, v. 30, supl. 5, p. F55–F70, 20 nov. 2012. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
8. DOORBAR, J. *The human papillomavirus twilight zone: latency, immune control and subclinical infection*. *Tumour Virus Research*, v. 16, p. 200268, dez. 2023. DOI: 10.1016/j.tvr.2023.200268.
9. PIÑA-SÁNCHEZ, P. *Human papillomavirus: challenges and opportunities for the control of cervical cancer*. *Archives of Medical Research*, v. 53, n. 8, p. 753–769, dez. 2022. DOI: 10.1016/j.arcmed.2022.11.009.

10. RIBEIRO, A. A. et al. *HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors. Infectious Agents and Cancer*, v. 10, n. 16, 2015. DOI: 10.1186/s13027-015-0011-3.
11. ZEFERINO, L. C. et al. *Guidelines for HPV-DNA testing for cervical cancer screening in Brazil. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 40, n. 6, p. 360–368, jun. 2018. DOI: 10.1055/s-0038-1657754.
12. LOPES, V. A. S.; RIBEIRO, J. M. *Cervical cancer control limiting factors and facilitators: a literature review. Ciência & Saúde Coletiva*, v. 24, n. 9, p. 3431–3442, set. 2019. DOI: 10.1590/1413-81232018249.32592017.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention*. 2. ed. Geneva: World Health Organization, 2021.
14. MIRANDA, Paulo José Cunha; CHAGAS, Bárbara Simas; COÊLHO, Maria Rosângela Cunha Duarte; SILVA NETO, Jacinto da Costa. Correlation between human papillomavirus infection and histopathological diagnosis of women in Northeast Brazil. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. **92**, p. 3799–3806, 2020.
15. SILVA, Rodrigo Lopes da et al. Role of HPV 16 variants among cervical carcinoma samples from Northeastern Brazil. **Infectious Agents and Cancer**, [s. l.], v. **15**, n. 47, 2020.
16. LEVI, José Eduardo et al. High-Risk HPV Testing in Primary Screening for Cervical Cancer in the Public Health System, São Paulo, Brazil. **Cancer Prevention Research**, [s. l.], v. **12**, n. 8, p. 539–546, 2019.
17. SERRA, I. G. S. S. et al. Prevalence of human papillomavirus types associated with cervical lesions in Sergipe state, Northeastern Brazil: high frequency of a possibly carcinogenic type. **Epidemiology and Infection**, [s. l.], v. **146**, p. 1184–1193, 2018.
18. AMARO-FILHO, Sérgio Menezes et al. HPV DNA methylation at the early promoter and E1/E2 integrity: A comparison between HPV16, HPV18 and HPV45 in cervical cancer. **Papillomavirus Research**, [s. l.], v. **5**, p. 172–179, 2018.
19. GENTA, Maria Luiza Nogueira Dias et al. Multiple HPV genotype infection impact on invasive cervical cancer presentation and survival. **PLOS ONE**, [s. l.], v. **12**, n. 8, e0182854, 2017.

20. ALMEIDA, Liz M. de et al. Human Papillomavirus Genotype Distribution among Cervical Cancer Patients prior to Brazilian National HPV Immunization Program. **Journal of Environmental and Public Health**, [s. l.], v. ****2017****, ID 1645074, 2017.
21. POSSATI-RESENDE, Júlio César; FRITSCH, Thais Zilles; SOUZA, Karen Cristina Borba. Perfil de risco de lesões cervicais de alto grau e câncer cervical considerando a combinação de citologia, genótipo do HPV e idade entre mulheres submetidas a colposcopia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s. l.], v. ****45****, n. 11, e689–e698, 2023.
22. PRATA, T. T. M. et al. Human papillomavirus modulates the local immune microenvironment by inducing IL-10-producing cells during infection and progression of cervical lesions. **Immunology**, [s. l.], v. ****146****, p. 113–121, 2015.
23. VEO, Carlos A. R. et al. Clinical characteristics of women diagnosed with carcinoma who tested positive for cervical and anal high-risk human papillomavirus DNA and E6 RNA. **Tumor Biology**, [s. l.], v. ****36****, n. 2, p. 801–808, fev. 2015.
24. DISCACCATI, Michelle G. et al. Prognostic Value of DNA and mRNA E6/E7 of Human Papillomavirus in the Evolution of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2. **Biomarker Insights**, [s. l.], v. ****9****, p. 15–22, 2014.
25. TAVARES, Mayara Costa Mansur et al. Chlamydia trachomatis infection and human papillomavirus in women with cervical neoplasia in Pernambuco-Brazil. **Molecular Biology Reports**, [s. l.], v. ****41****, n. 2, p. 739–745, jan. 2014.
26. FERNANDES, J. V. et al. Prevalence of Human Papillomavirus Type 58 in Women With or Without Cervical Lesions in Northeast Brazil. **Annals of Medical and Health Sciences Research**, [s. l.], v. ****3****, n. 4, p. 504–510, 2013.
27. OLIVEIRA, Cristina Mendes de et al. Human papillomavirus genotypes distribution in 175 invasive cervical cancer cases from Brazil. **BMC Cancer**, [s. l.], v. ****13****, n. 1, e357, jul. 2013.
28. BARROS, Narriman Kennia da Silva et al. Association of HPV Infection and Chlamydia trachomatis Seropositivity in Cases of Cervical Neoplasia in Midwest Brazil. **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. ****84****, n. 7, p. 1143–1150, 2012.
29. HASSUMI-FUKASAWA, Marcela Kazue et al. Expression of BAG-1 and PARP-1 in Precursor Lesions and Invasive Cervical Cancer Associated with Human

- Papillomavirus (HPV). **Pathology & Oncology Research**, [s. l.], v. ****18****, n. 4, p. 929–937, 2012.
30. FERNANDES, José Veríssimo et al. Human papillomavirus prevalence in women with normal cytology and with cervical cancer in Natal, Brazil. **Molecular Medicine Reports**, [s. l.], v. ****4****, n. 6, p. 1321–1326, nov. 2011.
 31. RIBEIRO, Andrea Alves et al. Association Between HPV Types and Species Groups and Cervical Neoplasia From a High-Risk Area for Cervical Cancer, Goiânia, Brazil. **International Journal of Gynecological Pathology**, [s. l.], v. ****30****, n. 3, p. 288–294, mai. 2011.
 32. FERNANDES, José V. et al. Prevalence of human papillomavirus in archival samples obtained from patients with cervical pre-malignant and malignant lesions from Northeast Brazil. **BMC Research Notes**, [s. l.], v. ****3****, n. 1, e96, 2010.
 33. GUIMARÃES, Márcia et al. HLA-G Expression in Invasive Cervical Cancer: Association with Clinical Outcome and Human Papillomavirus Infection. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, [s. l.], v. ****58****, n. 5, p. 405–410, 2010.
 34. PAYANO, Victor Jesus Huaranga et al. Immunostaining of β A-Activin and Follistatin Is Decreased in HPV(+) Cervical Pre-Neoplastic and Neoplastic Lesions. **Viruses**, [s. l.], v. ****15****, n. 5, e1031, 2023.
 35. GILLIO-TOS, A. et al. Case–control study of HLA-G promoter methylation status, HPV infection and cervical neoplasia in Curitiba, Brazil: a pilot analysis. *BMC Cancer*, v. 12, n. 618, 24 dez. 2012
 36. TEIXEIRA, Julio Cesar et al. Rastreamento do câncer do colo do útero com teste de DNA-HPV e detecção de lesões precursoras: um estudo de demonstração de base populacional brasileiro. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s. l.], v. ****45****, n. 1, p. 21–30, 2023.
 37. AMARO-FILHO, Sergio M. et al. A Comparative Analysis of Clinical and Molecular Factors with the Stage of Cervical Cancer in a Brazilian Cohort. **PLOS ONE**, [s. l.], v. ****8****, n. 3, e57810, 2013.