

Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres^I

Gulnar Azevedo e Silva^{II}

Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática

Cervical HPV infection in Brazil: systematic review

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a prevalência de infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) em mulheres no Brasil.

MÉTODOS: Revisão sistemática que incluiu artigos recuperados em busca livre nos portais PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, em abril/2009, utilizando-se os termos “human papillomavirus”, “HPV”, “prevalence” e “Brazil”. Dos 155 artigos identificados, 82 permaneceram após leitura de título e resumo e foram submetidos à leitura integral, sendo selecionados 14 artigos.

RESULTADOS: Os artigos sobre o tema foram publicados entre 1989 e 2008. Os 14 artigos representaram estudos de quatro regiões brasileiras (Sudeste – 43%, Sul – 21,4%, Nordeste – 21,4% e Norte – 7,1%). Nove artigos relatavam estudos transversais. Em oito utilizaram-se técnicas moleculares para tipagem do HPV e em sete deles utilizou-se captura híbrida para detecção do HPV. As populações estudadas variaram de 49 a 2.329 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 10,4% e 24,5%. Quatro estudos relataram os tipos de HPV mais frequentes, segundo resultado de citologia.

CONCLUSÕES: As técnicas de citologia disponíveis resultam em diversas classificações e estimativas de prevalência do HPV. Contudo, considerando separadamente os estudos segundo a técnica utilizada, observa-se que a prevalência do HPV tem aumentado. O HPV16 foi o tipo mais frequente entre as mulheres, independentemente do resultado de citologia. A concentração dos estudos na região Sudeste do País, especialmente nas regiões metropolitanas, mostra que investigações adicionais serão necessárias para aumentar a abrangência das informações disponíveis sobre as mulheres brasileiras.

DESCRIPTORIOS: Infecções por Papillomavirus, epidemiologia. Neoplasias do Colo do Útero, prevenção & controle. Publicações Científicas e Técnicas. Revisão.

^I Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Instituto de Medicina Social (IMS). Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} IMS-UERJ. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Correspondência | Correspondence:
Andréia Rodrigues Gonçalves Ayres
R. Aramã, 9 – Bento Ribeiro
21550-350 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: andrea.ayres@saude.rj.gov.br

Recebido: 30/9/2009
Aprovado: 22/2/2010

Artigo disponível em português e inglês em:
www.scielo.br/rsp

ABSTRACT

OBJECTIVE: To assess the prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in women in Brazil.

METHODS: A systematic literature review was conducted with an active search in PubMed and Virtual Health Library databases using the terms “human papillomavirus,” “HPV,” “prevalence,” and “Brazil”. Of 155 articles retrieved, 82 were selected after reading their title and abstract. After a thorough examination, 14 articles were included in the study.

RESULTS: The 14 articles selected were published between 1989 and 2008 and comprised studies from four Brazilian macroregions (Southeast – 43%; South – 21.4%; Northeast – 21.4%; and North – 7.1%). Nine were cross-sectional studies. Eight articles used polymerase chain reaction and seven used hybrid capture for HPV detection. The study samples ranged from 49 to 2,329 women. The overall prevalence of HPV cervical infection was between 13.7% and 54.3%; and women with cytologically normal results had 10% to 24.5% prevalence of HPV cervical infection. Four articles described the most common HPV types.

CONCLUSIONS: The cytology techniques available use different classifications leading to different HPV prevalence estimates. However, considering the studies individually according to the detection technique used, the HPV prevalence has increased. HPV16 was the most prevalent type among women, regardless of the cytology result. The concentration of studies in the Southeast region, especially in metropolitan regions, evidences that further investigations are needed to improve information coverage of Brazilian women.

DESCRIPTORS: Papillomavirus Infections, epidemiology. Uterine Cervical. Neoplasms, prevention & control. Scientific and Technical Publications. Review.

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é o sexto tipo de câncer mais freqüente na população em geral e o segundo mais comum entre mulheres.³⁹ No Brasil, estimam-se 20 mil casos novos de câncer de colo de útero ao ano, uma incidência estimada em 20/100 mil.^a As taxas de mortalidade estão estáveis, com redução significativa nas capitais.^{60,b} Evidências epidemiológicas comprovaram que a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é causa necessária, mas não suficiente, para a ocorrência do câncer do colo do útero.^{5,35} Baixas coberturas do exame de rastreamento e modificações na exposição aos fatores de risco para infecção pelo HPV têm sido descritos nas análises da situação epidemiológica do câncer do colo do útero.^{6,34}

Os estudos de prevalência de infecção pelo HPV publicados no Brasil, em sua maioria, analisam dados

de mulheres que procuraram serviços de saúde para rastreamento ou tratamento. Muitos apresentam dados exclusivamente de mulheres com resultados de exame citopatológico alterados. Os métodos de detecção do HPV e nomenclatura utilizada para os resultados têm sido aprimorados, o que pode influenciar a avaliação da exposição ao HPV e o diagnóstico citopatológico. Além disso, os achados não são analisados em conjunto, dificultando a compreensão da distribuição dessa infecção a partir do que está disponível na literatura especializada.

A falta de resultados sistematizados sobre a magnitude desse problema impõe limitações para o planejamento das ações de vigilância e controle. A análise crítica dos estudos sobre mulheres brasileiras sobre a prevalência estimada da infecção do HPV pode contribuir

^a 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; 2007.

^b Gamarrá CJ. Magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil, 1996-2005 [tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2009.

com o conhecimento epidemiológico necessário para o fortalecimento e redirecionamento das políticas de controle do câncer do colo do útero. Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar a prevalência do HPV em mulheres brasileiras, sobretudo em mulheres com resultados normais para citologia, uma vez que essa estimativa se aproximaria da prevalência da exposição da população geral ao HPV.

MÉTODOS

Revisão sistemática de estudos sobre HPV em mulheres brasileiras. Foram analisadas publicações indexadas nas bases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), consultado por meio do PubMed; Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); Cochrane e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Não houve delimitação por período. As buscas foram realizadas por dois revisores independentes, definindo-se a estratégia de busca livre com termos “human papillomavirus”, “prevalence” e “Brazil” e os operadores booleanos: “NOT HIV” e “NOT pregnant”. A busca foi realizada em abril de 2009. Todos os artigos identificados no PubMed também o foram pela BVS.

As 155 referências recuperadas nas buscas foram avaliadas com base nos títulos e resumos, ordenadas por data de publicação (Figura). A maioria (133) era proveniente da busca no portal PubMed/MEDLINE. Foram selecionados 82 artigos que atenderam aos 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 nessas mulheres.

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

Após leitura completa dos artigos, foram acrescentados outros 22, encontrados nas referências bibliográficas, e o acesso ao conteúdo integral dos textos permitiu identificar critérios de exclusão não observados na etapa anterior, resultando na exclusão de alguns outros artigos. As publicações foram então submetidas ao processo de extração dos dados e avaliação da qualidade, por dois revisores, de modo independente.

Em se tratando de publicações com dados oriundos do mesmo estudo, optou-se por incluir o artigo que tivesse maior amostra, maior período de abrangência, mais

recente ou com maior completude de dados. Ao final, foram selecionados 14 artigos.

O resultado da busca foi armazenado utilizando-se o aplicativo JabRef Reference Manager, versão 2.5, de acesso livre e gratuito.⁶

As informações de descrição da metodologia e resultados do estudo das publicações foram coletadas em instrumento específico. Em três dos artigos, os autores foram contatados para completar informações necessárias.

Na avaliação da qualidade, foi utilizado instrumento de avaliação composto de 24 itens, adaptado dos 22 critérios propostos pelo STROBE Statement, em sua observância a princípios de investigação epidemiológica.⁶⁴ Essa avaliação visou identificar a pertinência dos artigos para a elaboração de um painel em que as informações pudessem ser facilmente identificadas e captadas, a fim de orientar recomendações para futuros estudos.

Dezoito itens relacionavam-se à avaliação da qualidade do estudo e seis itens à disponibilidade de dados para extração. Para cada questão, foi atribuída a pontuação “zero”, mediante resposta “não” ao item, e pontuação “um”, mediante resposta “sim”. A pontuação máxima para os artigos que informaram identificação do HPV com captura híbrida (HC) foi 23, e para aqueles que informaram reação em cadeia de polimerase (PCR) foi 24, devido à aplicabilidade do item 12 apenas a esses artigos. A concordância entre os resultados foi avaliada utilizando-se o coeficiente de correlação intraclasse (CCI), seguindo a escala proposta por Shrout⁵⁸ (1998) e calculado no aplicativo SPSS, versão 17.0.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra a distribuição dos artigos incluídos na revisão. Três deles foram publicados entre os anos de 1989 e 1995;^{63,18,19} os demais, a partir do ano 2000.^{4,7,8,22,25,28,31,32,41,44,61} A distribuição segundo idioma do periódico de publicação foi de três artigos publicados em periódicos em português e 11 em inglês.

Estudos realizados nos estados da região Sudeste foram a maioria, seguidos pelas regiões Sul e Nordeste, com três estudos cada, e a região Norte, com um estudo. Um artigo refere-se a estudo realizado em duas regiões, Sudeste e Nordeste.

Quanto ao desenho do estudo, nove foram transversal, em dois coorte, em dois caso-controle e um experimental. Quatro artigos apresentaram a prevalência do HPV em mulheres com qualquer resultado de citologia, e dez informaram a prevalência em mulheres segundo resultado de citologia, incluindo mulheres com citologia normal.

⁶ JabRef Reference Manager. [citado 2008 jun 17] Disponível em <http://jabref.sourceforge.net/>

Tabela 1. Descrição e avaliação de qualidade dos estudos incluídos.

Estudo	Local	Delineamento	População de estudo		Faixa etária	Pontuação de qualidade ^a
			n	n por subgrupo segundo citologia		
Villa & Franco ⁶³ 1989	Recife, PE, e São Paulo, SP	Transversal	2.329	Normal - 2.301; classe III ou mais (LSIL ou mais) - 28	≤ 25 a ≥ 42 anos	21,5
Eluf-Neto et al ¹⁸ 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
Franco et al ¹⁹ 1995	João Pessoa, PB	Transversal	525	normal - 502; LSIL - 15; HSIL - 8	41,2 anos (média)	16,5
Becker et al ⁴ 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
Lorenzato et al ³² 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; DP = 13 anos)	20,0
Lopes et al ³¹ 2001	São Paulo, SP	Transversal	209	-	32,4 anos (média)	13,5
Brito et al ⁷ 2005	Aldeias indígenas ^b , Novo Repartimento e Itupiranga, PA	Transversal	49	normal - 31; ASCUS - 4; AGUS - 3; LSIL - 6; HSIL - 4	mulheres acima de 10 anos	17,5
Trottier et al ⁶¹ 2006	São Paulo, SP	Coorte	2.050	-	15 a 59 anos	19,5
Holanda Jr. et al ²⁵ 2006	Crato, Sobral, Pedra Branca, Redenção, Ibiapina - CE	Intervenção	878	-	15 a 69 anos	17,0
Girianelli et al ²² 2006	Duque de Caxias e Nova Iguaçu, RJ	Transversal	1.777	citologia convencional; normal - 1604; ASCUS/AGUS - 94; LSIL - 38; HSIL - 39; citologia em meio líquido; normal - 1.447; ASCUS/AGUS - 171; LSIL - 28; HSIL - 80	25 a 59 anos	21,5
Carestiato et al ⁸ 2006	Estado do Rio de Janeiro	Transversal	1.854	normal - 672; ASCUS - 152; efeito citopático do HPV - 429; LSIL - 476; HSIL - 125	11 a 70 anos (média de 27,2 anos)	19,0
Rama et al ⁴¹ 2008	São Paulo e Campinas, SP	Transversal	2.300	normal - 2,080; ASCUS - 122; AGUS - 7; LSIL - 46; HSIL - 27; câncer - 2	15 a 64 anos (média 35,7 anos)	23,0
Krambeck et al ²⁸ 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
Rosa et al ⁴⁴ 2008	Porto Alegre, RS	Coorte	1.204	normal - 1.099; 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

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

^bParakanã, Paranaatinga, Maroxewara, Paranovaona, Itaigoa e Inaxinganga

A população de estudo variou de 49 a 2.329 mulheres;^{7,63} oito artigos estudaram até mil mulheres e seis mais que mil. Em 11 artigos, descreve-se a estratificação dos grupos de mulheres segundo resultado de citologia cervical, enquanto nos demais não há referências a esse respeito.

A idade mínima foi "maior de 10 anos" e a idade máxima foi de 84 anos,^{7,32} e quatro artigos informaram apenas a média de idade das mulheres estudadas. Em 12 artigos, as mulheres foram captadas por demanda espontânea das unidades de saúde, e em dois artigos, em estudos de base populacional.

Tabela 2. Características de estudos com identificação do HPV por reação em cadeia de polimerase e prevalência de HPV em mulheres brasileiras.

Estudo	Local	Primer usado na tipagem	População do estudo		Prevalência do HPV	
			Geral	Mulheres com citologia normal	Geral	Mulheres com citologia normal
Eluf-Neto et al ¹⁸ 1994	São Paulo, SP	GP5/GP6	-	194	-	17,0%
Franco et al ¹⁹ 1995	João Pessoa, PB	MY09/MY11	525	-	18,3%	-
Becker et al ⁴ 2000	Porto Alegre, RS	<i>probe</i> genérico	956	867	23,0%	20,5%
Lorenzato et al ³² 2000 ^a	Recife, PE	MY09/MY11	-	295	-	14,3%
Trottier et al ⁶¹ 2006	São Paulo, SP	MY09/MY11	2050	-	16,8%	-
Krambeck et al ²⁸ 2008	Blumenau, SC	MY09/MY11	84	57	28,6%	18,0%
Rosa et al ⁴⁴ 2008	Porto Alegre, RS	MY09/MY11	1204	1099	24,6%	24,5%

^a Testou apenas tipos de HPV de alto risco

Com relação à avaliação de qualidade, a pontuação média atribuída pelos observadores para todos os artigos foi 19,18 pontos. Para o conjunto de artigos, foram atendidos pelo menos 15 dos 18 itens de observância aos princípios de investigação epidemiológica e foi possível obter informação de ao menos quatro dos itens definidos para extração.

A concordância entre a pontuação atribuída pelos revisores foi substancial, com CCI = 0,81 (IC 95%: 0,408;0,939, $p = 0,003$).

Em relação à técnica de citologia empregada, a maioria dos artigos relatou uso de citologia cervical convencional. Três artigos mencionaram a utilização da citologia convencional e em meio líquido no mesmo estudo e nas mesmas mulheres, e um artigo refere-se à técnica como “citologia”, não sendo possível identificar o tipo empregado. Quanto à nomenclatura dos resultados de citologia cervical, houve relato de adoção da classificação Bethesda em dez artigos, classificação Bethesda associada à Richart em dois artigos, classificação de Papanicolaou em um artigo e outro artigo não mencionou a classificação.

Com referência ao método de identificação do HPV nas mulheres, oito artigos relatam emprego do PCR para tipagem do HPV e sete utilizaram captura híbrida (HC) para detecção do HPV. Dois artigos descrevem uso de ambas as técnicas e um artigo relata uso da hibridização *in situ*, não empregado atualmente.

As Tabelas 2 a 4 apresentam as estimativas de prevalência de HPV obtidas nos estudos. A Tabela 2 mostra os artigos que relataram uso do PCR para tipagem do HPV. Seis deles relatam uso do *primer* MY09/11, um outro utilizou *primer* GP5/GP6 e outro, um *probe* genérico.

A prevalência geral entre mulheres não estratificadas pelo resultado de citologia cervical variou de 16,8% (Trottier et al⁶¹ 2006) a 28,6% (Krambeck et al²⁸ 2008). Os artigos de Eluf-Neto et al (1994)¹⁸ e Lorenzato et al³² (2000) não foram incluídos na apresentação das prevalências gerais de HPV por serem estudos caso-controle. Contudo, os dados referentes aos controles foram inseridos na Tabela 2, que apresenta os artigos com mulheres sem lesão. Nos artigos que incluíram mulheres com citologia normal e que foram testadas com PCR para o HPV, o número de mulheres variou de 57²⁸ a 1.099.¹⁹

Tabela 3. Características de estudos com identificação do HPV por captura híbrida e prevalência de HPV em mulheres brasileiras.

Estudo	Local	População do estudo		Prevalência do HPV	
		Geral	Mulheres com citologia normal	Geral	Mulheres com citologia normal
Becker et al ⁴ 2000	Porto Alegre, RS	956	867	14,0%	11,6%
Lopes et al ³¹ 2001	São Paulo, SP	209	-	21,1%	-
Girianelli et al ²² 2006	Nova Iguaçu e Duque de Caxias, RJ	1.777	1.604	13,7%	10,4% (AR 7,2%; BR 3,2%)
Holanda Jr. et al ²⁵ 2006	Crato, Sobral, Pedra Branca, Redenção e Ibiapina, CE	878	-	33,9%	-
Carestiato et al ⁸ 2006	Niterói, RJ	1.854	672	54,3%	12,6% (AR 7,4%; BR 1,8%; ambos 3,4%)
Rama et al ⁴¹ 2008	São Paulo e Campinas, SP	2.300	2.080	17,8%	14,3%

AR: HPV de alto risco para câncer do colo do útero;BR: HPV de baixo risco para câncer do colo do útero

Tabela 4. Prevalência dos tipos de HPV identificados através da técnica de PCR, geral e segundo resultados de citologia.

Tipo de HPV identificado	Prevalência geral ^a		Prevalência segundo citologia			
	Franco et al ¹⁹	Rosa et al ¹⁴	Eluf-Neto et al ^{18,b}	Krambeck et al ^{28,c}		
Resultado de citologia	Todos	Todos	Normal	Normal	LSIL	HSIL
Baixo risco						
HPV 6	2,1%	-	0,5%	2,0%	-	-
HPV 11	2,3%	-	-	-	4,5%	-
HPV 54	0,2%	-	-	2,0%	-	-
HPV 62	-	-	-	-	4,5%	-
HPV 72	-	-	-	4,0%	-	-
HPV 81	-	-	-	-	4,5%	-
Alto risco						
HPV 16	5,3%	18,6%	5,3%	2,0%	9,0%	67,0%
HPV 18	2,1%	3,3%	0,5%	-	-	-
HPV 31	0,6%	15,8%	-	-	-	-
HPV 33	2,5%	-	-	2,0%	-	-
HPV 35	0,8%	-	-	-	-	-
HPV 45	0,6%	-	-	-	4,5%	-
HPV 52	0,8%	-	-	-	4,5%	-
HPV 53	1,0%	-	-	4,0%	-	-
HPV 56	0,4%	-	-	-	-	-
HPV 58	1,3%	-	-	-	-	-
HPV 66	1,3%	-	-	-	4,5%	-
HPV 68	0,2%	-	-	-	-	-
HPV CP4773 ^d	-	-	-	2,0%	-	-
Não identificado	4,0%	-	10,0%	-	9,0%	-
Múltiplos tipos	-	-	6,3%	-	-	-

^a agregadas as mulheres com todos os resultados de citologia

^b primer GP5/GP6

^c primer MY09/MY11

^d não classificado quanto ao risco para câncer do colo do útero

Dois artigos apresentaram a prevalência geral do HPV segundo os tipos identificados pelo PCR (Tabela 4). Franco et al¹⁹ (1995) mostram que, no grupo de tipos de HPV de baixo risco, a prevalência geral variou de 0,2% (HPV54 e HPV68) a 2,3% (HPV11). No mesmo estudo, dentre os HPV de alto risco, a variação da prevalência geral esteve entre 0,2% (HPV68) e 5,3% (HPV16); 4,0% era de tipos não identificados de HPV. No estudo de Rosa et al⁴⁴ (2008), o grupo de HPV de alto risco apresentou prevalências gerais de 3,3% (HPV18) a 18,6% (HPV16).

Dois estudos estimaram a prevalência de tipos de HPV segundo resultado de citologia, incluindo mulheres com citologia inalterada (Tabela 4). No artigo de Eluf-Neto et al¹⁸ (1994), a prevalência foi de 50,0% para HPV de alto risco (HPV 18) no grupo com lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL), um tipo de lesão de baixo potencial para malignização e alto potencial para cura. Nas mulheres com citologia normal, a prevalência

de HPV de baixo risco foi de 0,5% (HPV6), 6,3% de prevalência de múltiplos tipos e 10,0% de prevalência de tipos de HPV não identificados; a prevalência de tipos de HPV de alto risco variou de 0,5% (HPV18) a 5,3% (HPV16). No grupo de mulheres com citologia normal, Krambeck et al²⁸ (2008) estimaram prevalências de HPV de baixo risco em 2,0% (HPV6 e HPV54) e de 4,0% (HPV72). A prevalência de HPV CP4773 foi de 2,0%, sem classificação de risco. Para as mulheres com LSIL, a prevalência de HPV de baixo risco foi de 4,5% (HPV11, HPV62 e HPV81), assim como para os HPV de alto risco (HPV45, HPV52 e HPV66); 9,0% de tipos de HPV não foram identificados. Nas mulheres com lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), englobando lesões displásicas moderadas a severas, precancerosas e carcinoma *in situ*, a prevalência foi de 67,0% (HPV16).

Os artigos que usaram a HC para detecção do HPV estão mostrados na Tabela 3. A prevalência para todas

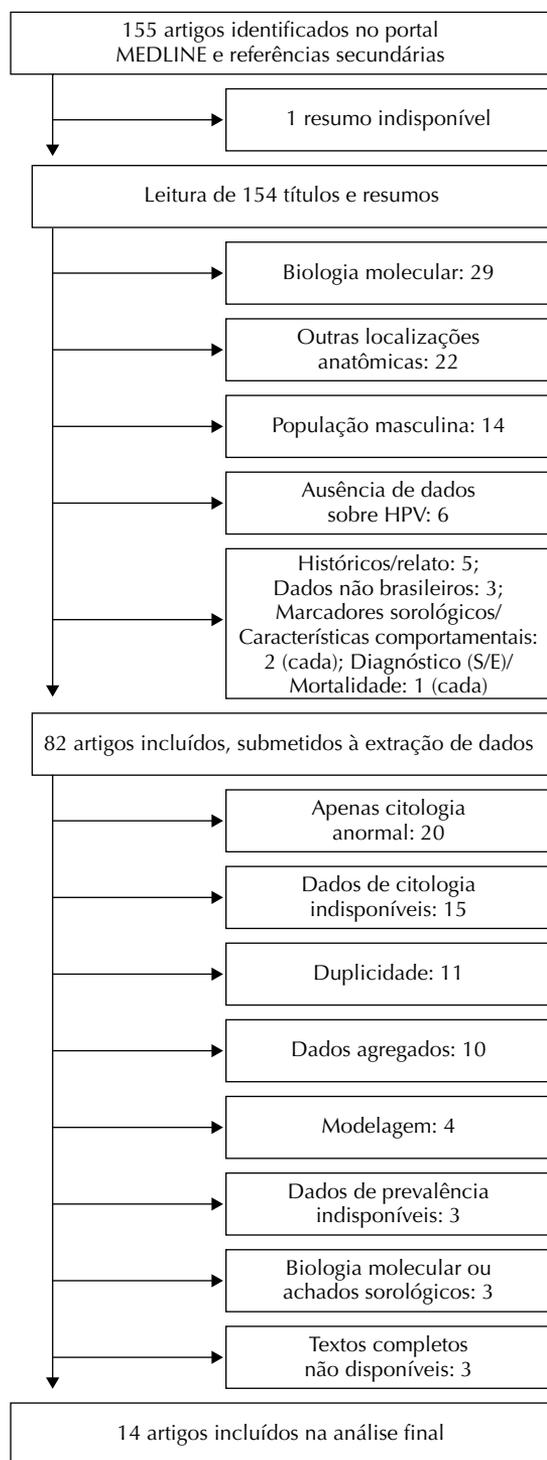


Figura. Representação gráfica do processo de seleção dos estudos de prevalência de infecção por vírus do papiloma humano em mulheres brasileiras.

as mulheres varia de 13,7%²² a 54,3%.⁸ O número de mulheres com citologia normal variou de 672⁸ a 2.080.⁴¹ Um artigo³¹ que utilizou 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%²² a 14,3%.⁴¹ Dois artigos relatam grupos de HPV detectados nas mulheres com citologia normal, estratificando-os em alto e baixo risco. Os estudos de Girianelli et al²² (2006) e Holanda et al²⁵ (2006) apresentaram prevalências de HPV para exames coletados pelos profissionais e autocoletados. Dois estudos relatam as prevalências do HPV segundo grupos de risco: dentre as mulheres com citologia normal as estimativas variam entre 1,8% e 3,2% para grupo de HPV de baixo risco e de 7,2% a 7,4% para o grupo de HPV de alto risco.^{8,22}

Apenas um estudo⁷ identificou o HPV por ambos os métodos (PCR e captura híbrida), sem diferenciar as prevalências segundo o método. Nesse estudo, a prevalência geral foi de 42,8%, e nas mulheres com citologia normal (n = 30), a prevalência foi de 29,0%. Trata-se de estudo de considerável relevância, por apresentar a prevalência em uma população bastante específica, a de mulheres indígenas.⁷

DISCUSSÃO

A prevalência geral de infecção do colo do útero pelo HPV variou de 13,7% a 54,3%. Para as mulheres com citologia normal, a prevalência de infecção pelo HPV no colo do útero variou entre 10,4% e 24,5%. Meta-análises realizadas em outros cenários ou que incorporaram dados da América do Sul, incluindo o Brasil, mostraram prevalências para mulheres com citologia normal estimadas entre 10,0% e 15,9%.^{2,16}

Os artigos selecionados diferiram entre si em relação aos seguintes aspectos: técnica empregada na citologia cervical, nomenclatura adotada para classificação dos resultados de citologia e métodos utilizados para identificação (detecção ou tipagem) do HPV.

Nas mulheres com citologia normal, os artigos relatam detecção e tipagem de DNA-HPV de alto e baixo risco para câncer do colo do útero. A valorização de estudos com mulheres de citologia normal decorre da maior aproximação de estimativas obtidas em estudos de base populacional. Estudos que incluem apenas mulheres com citologia anormal, referidas a unidades de saúde por apresentarem alterações prévias ou queixas clínicas, tendem a superestimar a prevalência da infecção na população geral. Estudos que incluem mulheres captadas em unidades de assistência para planejamento familiar ou avaliação ginecológica rotineira tendem a estimar prevalências intermediárias ou baixas.

Assim, as estimativas de prevalência obtidas em populações recrutadas em serviços de saúde podem estar super ou subestimadas,⁶⁵ e a compreensão da dinâmica da infecção pelo HPV nas mulheres com resultado de citologia inalterado produz expectativa de minimização

do viés de seleção.¹⁶ O conhecimento da distribuição do HPV na população é essencial para subsidiar o desenvolvimento de novos testes para o HPV e para avaliar os efeitos das vacinas introduzidas nos diferentes cenários de ocorrência da infecção.⁶²

Analisando a distribuição dos estudos ao longo do tempo, observa-se um aumento do número de artigos publicados a partir do ano 2000. Isso coincide com o crescimento da pesquisa epidemiológica relacionada à infecção pelo HPV, após a determinação de sua relação causal com o câncer do colo do útero. Além disso, a evolução temporal das tecnologias e dos métodos empregados na detecção e tipagem tem influenciado as estimativas obtidas.

As técnicas de citologia disponíveis resultam em diversas classificações e estimativas de prevalência do HPV, impossibilitando a comparação direta entre os resultados. O tipo de HPV prevalente varia conforme o resultado da citologia cervical, normal ou não. 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).^{2,14} Outro aspecto é a variação encontrada mediante uso de certos *primers* para identificação do HPV, que podem ser mais sensíveis para alguns tipos virais do que para outros.¹³ Portanto, a questão amostral deve ser abordada do ponto de vista estatístico e inferencial. A inobservância desses aspectos pode introduzir vieses nas estimativas calculadas.⁴⁰

O aumento da utilização da citologia em meio líquido e da captura híbrida nos anos recentes resultou em estimativas mais baixas, quando comparadas às descritas nos artigos que utilizam citologia convencional e PCR. Tais divergências, que por vezes ocorrem dentro de um mesmo grupo de mulheres, confirmam os de outros estudos que encontraram diferenças na sensibilidade e no valor preditivo positivo das técnicas de citologia, modo de coleta (autocoletada ou realizada por profissional) e métodos de identificação do HPV, comparando-os entre si e frequentemente à colposcopia com biópsia, tomando o resultado histopatológico como referência.^{1,26,68}

No presente estudo, as prevalências estimadas pelo PCR são em geral mais altas que aquelas pela HC, embora não haja diferenças na variabilidade entre as estimativas obtidas com PCR e HC (análise de variância, $p > 0,2861$). Os artigos que utilizaram HC são mais frequentes nos últimos anos e mostram estimativas mais baixas.^{4,8,22,25,31,41} Esses artigos referem populações de estudo maiores (956 a 2.300 mulheres), se comparados aos que utilizaram PCR (84 a 2.050 mulheres). Apenas os estudos de Trottier et al⁶¹ (2006) e Rosa et al⁴⁴ (2008) avaliaram amostras com mais de mil mulheres, 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, Becker et al⁴ (2000) mostram 23,0% de prevalência obtida com PCR e 14,0% se obtida com HC, numa mesma população de 956 mulheres. A técnica de detecção do HPV por HC parece produzir estimativas mais consistentes, variando menos ao longo do tempo. Contudo, considerando separadamente os estudos segundo a técnica utilizada, observa-se maior prevalência do HPV nos estudos mais recentes. Para os artigos publicados que utilizaram PCR, o primeiro, em 1994,¹⁸ mostrou prevalência de 17% e o último, em 2008,⁴⁴ de 24,5%. Entre os que utilizaram HC, observou-se prevalência de 11,6% em 2000⁴ e 14,3% em 2008.⁴²

As estimativas de prevalência do HPV segundo tipos e resultados de citologia nesta revisão coincidem parcialmente com achados da literatura científica. Em meta-análise⁶⁷ realizada com mulheres de todos os continentes, o HPV16 foi o tipo mais frequente entre as mulheres, independentemente do resultado de citologia. No entanto, as estimativas de prevalência do HPV entre mulheres com citologia normal descritas nesses artigos divergem quanto à importância do HPV18 dentre as mulheres, ao mostrarem que esse tipo sucede outros numa escala de prevalências. Nos estudos com emprego de HC, a prevalência de HPV de alto risco foi cerca de duas vezes maior que a prevalência de HPV de baixo risco. Quanto aos tipos de baixo risco, foram encontradas baixas prevalências de HPV6 entre as mulheres com citologia normal, contrapondo-se aos dados de outro estudo,⁶⁷ que o identificaram apenas nas mulheres com LSIL. Embora oito estudos tenham empregado PCR, e com isso tenham possibilitado identificar os tipos do vírus encontrado em todas as mulheres estudadas, apenas dois estudos relataram o tipo encontrado para mulheres com citologia normal. Esse fato aponta a necessidade de estimular pesquisas que identifiquem as prevalências dos tipos de HPV, considerando outros estados e regiões no País e a heterogeneidade nas estimativas que pode estar presente em função das diferenças populacionais regionais.

A análise das características da prevalência e dos tipos de HPV segundo idade foi prejudicada pela diversidade de divisão etária e indisponibilidade de dados para cada grupo entre os estudos.

Houve concentração de estudos em mulheres da região Sudeste, seguida pela Sul, menor nas regiões Nordeste e Norte, e sem relatos para a região Centro-Oeste. Foram identificados dois grandes grupos de estudos de desenho longitudinal, com vários estudos sobre a mesma amostra: Latin American Screening Study (LAMS)^{17,23,24,29,30,38,42,50,51,59} e Ludwig-McGill.^{20,21,27,33,45-48,53-57} Ambos os grupos delinearão seus trabalhos a partir de coortes prospectivas para a consolidação do conhecimento sobre incidência, persistência e regressão da infecção pelo HPV.

Embora tenham sido identificados grupos de pesquisa sobre o tema no Rio de Janeiro,⁹⁻¹¹ Minas Gerais^{3,36,37} e Distrito Federal,^{12,15} seus artigos não ofereciam estimativas de prevalência incluindo mulheres com citologia normal; portanto, não atendiam aos objetivos do presente estudo.

A concentração dos estudos na região Sudeste do País, especialmente nas regiões metropolitanas, mostra que investigações adicionais serão necessárias para aumentar a abrangência das informações disponíveis sobre as mulheres brasileiras. Num país de grandes dimensões e diversidade socioeconômica e cultural, 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 levando em conta o contexto regional e a capacidade resolutiva da atenção à saúde. A ampliação do alcance do rastreamento com garantia de tratamento e seguimento adequado sem dúvida criarão um cenário mais otimista.^{52,66}

Os artigos incluídos nesta revisão não permitem realizar uma meta-análise, visto que o período em que os artigos foram publicados coincidiu com o de grande aprimoramento das técnicas de biologia molecular. Esse fato em si pode acarretar o cálculo de uma medida sumária baseada em estudos que variam em função da melhoria tecnológica alcançada em termos diagnósticos. Portanto, uma meta-análise nessas circunstâncias

produziria resultados imprecisos e de difícil interpretação. Revisão sistemática com 22 artigos, realizada em 2005, nos Estados Unidos, apontou argumentos semelhantes para a não realização de meta-análise.⁴³

É possível que uma das limitações desta revisão tenha sido não ter selecionado artigos que de interesse que não foram identificados nas estratégias de busca utilizadas. No entanto, como as principais bases de dados foram consultadas e os artigos secundários foram captados, é pouco provável que esta situação possa ter ocorrido.⁴⁹

Em relação aos artigos selecionados, a análise da incompletude de dados deve considerar que nem sempre os artigos descrevem todos os dados dos estudos; assim, dos sete autores consultados, três enviaram dados complementares. Ainda, o delineamento de alguns estudos não permite estimativas de prevalência, pois referiam o número de lâminas de citologia cervical examinadas e não ao total de mulheres incluídas.

Concluindo, deve-se estimular a condução de estudos no País que estimem a prevalência e a distribuição dos tipos de HPV entre mulheres com citologia normal, especialmente em áreas economicamente carentes e de difícil acesso a serviços de saúde. Além disso, é essencial conhecer os fatores que contribuem para a regressão, progressão e persistência da infecção do colo do útero pelo HPV, na perspectiva de identificar os grupos de maior vulnerabilidade e risco para a doença, e assim avançar em estratégias para sua prevenção e controle.

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 YP, Li N, Smith JS, Qiao YL, ACCPAB members. Human papillomavirus type distribution in women from Asia: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(1):71-9. DOI:10.1111/j.1525-1438.2007.00959.x
3. Barcelos AC, Adad SJ, Michelin MA, Murta EF. Atypical squamous cells of undetermined significance: analysis of microbiology, cytological criteria and clinical conduct. *Tumori*. 2006;92(3):213-8.
4. Becker Jr 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. *Diagn Cytopathol*. 2000;24(4):276-82. DOI:10.1002/dc.1059
5. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65.
6. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008;26 (Suppl 10):K1-16. DOI:10.1016/j.vaccine.2008.05.064
7. Brito EB, Silva ID, Stávale JN, Taromaru E, Menezess RC, Martins SJ. Amerindian women of the Brazilian Amazon and STD. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27(3):279-81.
8. Carestiatto FN, Silva KC, Dimetz T, Oliveira LH, Cavalcanti SM. Prevalence of human papillomavirus infection in the genital tract determined by hybrid capture assay. *Braz J Infect Dis*. 2006;10(5):331-6. DOI:10.1590/S1413-8670200600050000
9. Cavalcanti SMB, Frugulhetti ICPP, Passos MRL, Fonseca MEF, Oliveira LHS. Prevalence of human papillomavirus DNA in female cervical lesions from Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1994;89(4):575-80. DOI:10.1590/S0074-02761994000400013
10. 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. DOI:10.1590/S0074-02761996000400009
11. Cavalcanti SM, Zardo LG, Passos MR, Oliveira LH. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *J Infect*. 2000;40(1):80-7. DOI:10.1053/jinf.1999.0596
12. Cerqueira DM, Camara GN, Cruz MR, Silva EO, Brígido MM, Carvalho LG, et al. Variants of human papillomavirus types 53, 58 and 66 identified in Central Brazil. *Virus Genes*. 2003;26(1):83-7. DOI:10.1023/A:1022386323921
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(9490):991-8. DOI:10.1023/A:1022386323921
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(1):63-73. DOI:10.1038/sj.bjc.6600688
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. DOI:10.1590/S0074-02762004000300007
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(7):453-9. DOI:10.1016/S1473-3099(07)70158-5
17. Derchain SFM, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, Zeferino LC, Zambeli ERO, Westin MCA, et al. Human papillomavirus DNA detection and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma *in situ* in their Pap smears. *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):618-23. DOI:10.1016/j.ygyno.2004.08.033
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 EL, Villa LL, Ruiz A, Costa MC. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. *J Infect Dis*. 1995;172(3):756-63.
20. 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. *Rev Panam Salud Publica*. 1999;6(4):223-33.
21. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, 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. *J Infect Dis*. 1999;180(5):1415-23. DOI:10.1086/315086
22. 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. *Eur J Cancer Prevention*. 2006;15(6):504-10. DOI:10.1086/315086
23. 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 Saude Publica*. 2005;21(1):141-9. DOI:10.1590/S0102-311X2005000100016
24. Gontijo RC, Derchain SF, 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;133(2):239-46. DOI:10.1016/j.ejogrb.2006.05.012

25. Holanda Jr F, Castelo A, Veras TM, de Almeida FML, Lins MZ, Dores GB. Primary screening for cervical cancer through self sampling. *Int J Gynaecol Obstetr.* 2006;95(2):179-84. DOI:10.1016/j.ijgo.2006.07.012
26. Karwalajtys T, Howard M, Sellors JW, Kaczorowski J. Vaginal self sampling versus physician cervical sampling for HPV among younger and older woman. *Sex Transm Infect.* 2006;82(4):337-9. DOI:10.1136/sti.2005.019430
27. Kim JJ, Kuntz KM, Stout NK, Mahmud S, Villa LL, Franco EL, et al. Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer. *Am J Epidemiol.* 2007;166(2):137-50. DOI:10.1093/aje/kwm086
28. Krambeck WM, Cadidé RM, Dalmarco EM, de Cordova CM. HPV detection and genotyping as an earlier approach in cervical cancer screening of the female genital tract. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008;35(3):175-8.
29. Longatto-Filho A, Eržen M, Branca M, Roteli-Martins C, Naud P, Derchain SF, 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(3):955-62. DOI:10.1111/j.1525-1438.2006.00582.x
30. Longatto-Filho A, Roteli-Martins C, Hammes L, Etlinger D, Pereira SM, Eržen M, et al. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing as cervical cancer screening option. Experience from the LAMS study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(4):327-32.
31. 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 Saude Publica.* 2001;17(6):1473-80. DOI:10.1590/S0102-311X2001000600031
32. 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(2):143-50. DOI:10.1046/j.1525-1438.2000.00007.x
33. Maciag PC, Schlecht NF, Souza PS, Rohan TE, Franco EL, Villa LL. Polymorphisms of the human leukocyte antigen DRB1 and DQB1 genes and the natural history of human papillomavirus infection. *J Infect Dis.* 2002;186(2):164-72. DOI:10.1086/341080
34. Martins LFL, Thuler LCS, Valente JG. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(8):485-92. DOI:10.1590/S0100-72032005000800009
35. Muñoz N, Bosch FX, 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(6):518-27. DOI:10.1056/NEJMoa021641
36. Murta EFC, Lombardi W, Borges LS, Souza MAH, Adad SJ. Frequência de infecção pelo papilomavírus humano em mulheres com ectopia cervical. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1999;21(8):447-9.
37. Murta EF, de Souza MA, 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. DOI:10.1590/S1516-31802000000400006
38. Nonogaki S, Wakamatsu A, Longatto Filho A, Pereira SM, Utagawa ML, Ferreira Alves VA, et al. Hybrid capture II and polimerase chain reaction for identifying HPV infections in samples collected in a new collection medium: a comparison. *Acta Cytol.* 2004;48(4):514-20.
39. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108. DOI:10.3322/canjclin.55.2.74
40. Pearce N. Effect measures in prevalence studies. *Environ Health Perspect.* 2004;112(10):1047-50.
41. 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 Saude Publica.* 2008;42(1):123-30. DOI:10.1590/S0034-89102008000100016
42. Rama C, Roteli-Martins C, Derchain S, Longatto-Filho A, Gontijo R, Sarian L, et al. Rastreamento anterior para câncer do colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. *Rev Saude Publica.* 2008;42(3):411-9. DOI:10.1590/S0034-89102008000300004
43. 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(8):528-37. DOI:10.1258/0956462054679214
44. Rosa MI, Fachel JM, 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(6):617.e1-7.
45. Rousseau MC, Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Termini L, Prado JM, et al. A cumulative case-control study of risk factor profiles for oncogenic and non-oncogenic cervical human papillomavirus infections. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(5):469-76.
46. Rousseau MC, Pereira JS, Prado JC, Villa LL, Rohan TE, Franco EL. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) types as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis.* 2001;184(12):1508-17. DOI:10.1086/324579.
47. Rousseau MC, Abrahamowicz M, Villa LL, Costa MC, Rohan TE, Franco EL. Predictors of cervical coinfection with multiple human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(10):1029-37
48. 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 cytologic abnormalities. *Sex Transm Dis.* 2003;30(7):581-7. DOI:10.1097/00007435-200307000-00010
49. Sampson M, Barrowman NJ, Moher D, Klassen TP, Pham B, Platt R, et al. Should meta-analysis search Embase in addition to Medline? *J Clin Epidemiol.* 2003;56(10):943-55. DOI:10.1016/S0895-4356(03)00110-0
50. 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. *J Med. Screen.* 2005;12(3):142-9. DOI:10.1258/0969141054855328
51. Sarian LO, Hammes LS, Longatto-Filho A, Guarisi R, Derchain SF, 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. *Sex Transm Dis.* 2009;26(4):241-8. DOI:10.1097/OLQ.0b013e3181935a7d
 52. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370(9590):890-907. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61416-0
 53. 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. *JAMA.* 2001;286(24):3106-14. DOI:10.1001/jama.286.24.3106
 54. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1336-43.
 55. 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. *Am J Epidemiol.* 2003;158(9):878-86. DOI:10.1001/jama.286.24.3106
 56. Schlecht NF, Trevisan A, Baggio ML, Galan L, Duarte-Franco E, Greenberg MD, et al. Lack of agreement between cervicography and cytology and the effect of human papillomavirus infection and viral load. *J Lower Genit Tract Dis.* 2006;10(4):229-37. DOI:10.1097/01.lgt.0000225892.03613.2c
 57. 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. *Int J Cancer.* 2003;103(4):519-24. DOI:10.1002/ijc.10846
 58. Shrout P. Measurement reliability and agreement in psychiatry. *Stat Methods Med Res.* 1998;7(3):301-17. DOI:10.1191/096228098672090967
 59. Syrjänen K, Naud P, Derchain S, 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 Res.* 2005;25(5):3469-80.
 60. 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. DOI:10.1191/096228098672090967
 61. 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. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-06-0129
 62. 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. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-06-0556
 63. 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. DOI:10.1093/jnci/81.5.332
 64. 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 Med.* 2007;4(10):e296. DOI:10.1371/journal.pmed.0040296
 65. Weller CS, Stanberry LR. Estimating the population prevalence of HPV. *JAMA.* 2007;297(8):876-8. DOI:10.1001/jama.297.8.876
 66. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cervix cancer screening. Lyon; 2005. (IARC Handbooks of cancer prevention, 10).
 67. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer. HPV and cervical cancer in the 2007 report. *Vaccine.* 2007;25(Suppl 3):C1-230.
 68. 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. DOI:10.1001/jama.283.1.81