

Prevalência de câncer colorretal associado ao papilomavírus humano: uma revisão sistemática com metanálise

Colorectal cancer prevalence linked to human papillomavirus: a systematic review with meta-analysis

Thaís Pelizzer^I, Caroline Pieta Dias^{II}, Julia Poeta^{III}, Tânia Torriani^{IIII}, Cristian Roncada^{I,IV}

RESUMO: *Introdução:* O câncer colorretal é um dos tipos de tumor mais prevalentes na população mundial. A mortalidade causada por esses tumores malignos continua elevada e mantém-se praticamente no mesmo nível nas últimas décadas. Entre os fatores de risco já estabelecidos para o desenvolvimento do câncer estão as infecções por patógenos ou vírus. Entre os vírus, o papilomavírus humano (HPV) é o mais prevalente, tendo mais de 180 cepas, das quais 40 estão diretamente relacionadas com infecções anogenitais. *Objetivo:* Avaliar de forma sistemática, com metanálise, os principais estudos que associam o HPV ao câncer colorretal. *Métodos:* Como estratégia de busca foi adotada a lógica baseada em descritores específicos (idioma inglês), vinculados aos operadores booleanos (AND/OR). As buscas foram aplicadas nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scientific Electronic Library Online (SciELO), no período de abril e maio de 2015. *Resultados:* Foram avaliadas 1.549 amostras, sendo 956 (61,7%) do sexo masculino. Foram diagnosticados 630/1.358 casos de câncer colorretal por HPV (51,9%). Destes, 408/767 (51,9%) eram do sexo masculino e 404/598 (67,5%) foram associados aos HPV-16 e 18, com prevalência tumoral na região do colo (253/411; 61,3%). Do total de 598 amostras para estimativa das prevalências de HPV-16 e HPV-18, a quantidade de casos com valores muito semelhantes foi de 204 (31,7%) e 200 (35,8%), respectivamente. Foram verificados valores relativamente expressivos na região do colo, 253 (61,3%), e na região retal, 158 (38,7%). *Conclusão:* Após a realização do presente estudo, a associação entre HPV e câncer colorretal ficou evidente, não havendo distinção entre gêneros, com valores muito semelhantes entre o HPV-16 e o HPV-18.

Palavras-chave: Câncer colorretal. Papilomavírus humano. HPV-16. HPV-18. Prevalência. Epidemiologia.

^IFaculdade da Serra Gaúcha – Caxias do Sul (RS), Brasil.

^{II}Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

^{III}Universidade Feevale – Novo Hamburgo (RS), Brasil.

^{IV}Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Porto Alegre (RS), Brasil.

Autor correspondente: Cristian Roncada. Rua Os Dezoito do Forte, 2.366, Pio X, Caxias do Sul, RS, Brasil. E-mail: crison@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar – **Fonte de financiamento:** nenhuma.

ABSTRACT: Introduction: Colorectal cancer is one of the most prevalent types of tumors worldwide. Deaths caused by these malignant tumors remain high and have stayed practically at the same level for the last few decades. Among the established risk factors for the development of cancer are infections due to pathogens or viruses. Among the viruses, the human papillomavirus (HPV) is the most prevalent, with over 180 strains, 40 of which are directly related to anogenital infections. **Objective:** Systematically assess the main studies which link HPV to colorectal cancer with meta-analysis. **Methods:** The search strategy adopted was the logic based on specific descriptors (English language), in combination with the Boolean operators (AND/OR). The search was conducted in the following databases: PubMed, ScienceDirect, and Scientific Electronic Library Online (SciELO), between April and May 2015. **Results:** 1,549 samples were assessed, with 956 (61.7%) being males. Six hundred thirty out of 1,358 cases of colorectal cancer due to HPV were diagnosed (51.9%). From these, 408 of 767 (51.9%) were male and 404 of 598 (67.5%) were linked to HPV 16 and 18, with tumor prevalence in the area of the cervix (253 of 411; 61.3%). From the total of 598 samples for the prevalence estimate of HPV 16 and 18, the number of cases with similar numbers was 204 (31.7%) and 200 (35.8%), respectively. Relatively significant numbers were found in the area of the cervix, 253 (61.3%), and the area of the rectum, 158 (38.7%). **Conclusion:** After conducting the present study, the link between HPV and colorectal cancer was made evident, without a distinction between the sexes, with similar values between HPV 16 and HPV 18.

Keywords: Colorectal cancer. Human papillomavirus. HPV 16. HPV 18. Prevalence. Epidemiology.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) passou a ser considerada a mais frequente em todo o mundo. Nas últimas duas décadas, estudos realizados na China, nos Estados Unidos, na Turquia, na Bélgica, no Irã, na Argentina, no Peru e no Brasil (Tabela 1) vêm destacando a preocupação com o número de casos novos (incidência da doença), fenômeno que tende a aumentar de forma significativa com o passar dos anos, tanto em homens como em mulheres, em virtude do elevado número de parceiros, relações homossexuais, condutas de higiene, tabagismo e pouca preocupação com a proteção no contato sexual¹.

Atualmente, existem mais de 180 tipos de câncer, cada um com características clínicas e biológicas específicas, as quais devem ser avaliadas para o diagnóstico preciso e tratamento adequado da doença¹. Por sua vez, o câncer é um transtorno que se caracteriza pela perda do controle da divisão celular e pela capacidade de invadir outras estruturas orgânicas². As neoplasias de câncer invasivo correspondem a essa forma não controlada de crescimento celular, sendo denominadas de “tumores do tipo maligno”³.

Apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento, a mortalidade causada por esses tumores continua elevada e manteve-se praticamente no mesmo nível nas últimas quatro décadas⁴. Sua sobrevida média global nos últimos 5 anos tem sido descrita como em torno de 55% nos países desenvolvidos e de 40% nos países em desenvolvimento⁵.

O câncer colorretal é um dos tipos mais prevalentes na população mundial⁶. Nos Estados Unidos, a doença é a terceira neoplasia mais diagnosticada⁷, enquanto no Brasil se encontra

entre os seis tipos de cânceres mais prevalentes⁸. Os sintomas mais comuns são alteração do hábito intestinal, emagrecimento, dor abdominal, hematoquezia e anemia⁹. A maioria dos cânceres colorretais tem seu desenvolvimento lento e gradual¹⁰. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer estão as infecções por patógenos ou vírus¹¹. Estima-se que pelo menos 50% dos indivíduos sexualmente ativos entrarão em contato com o HPV em algum momento de suas vidas⁹. Em relação aos homens e às mulheres, no Brasil, a prevalência varia de 35 a 72%, sendo os HPVs de alto risco responsáveis por 25 a 56% dos casos. Quando avaliadas as lesões pré-cancerosas e as relacionadas ao câncer, observa-se que os HPVs 16 e 18 são responsáveis por aproximadamente 55% dos casos de lesões de alto risco e em torno de 70% dos casos de câncer cervical, tanto na América do Sul como no Brasil⁸.

Outro fator de risco é a predisposição genética, como histórico familiar de polipose adenomatosa ou parentes de primeiro grau com câncer colorretal¹². Além disso, fatores

Tabela 1. Características gerais dos estudos avaliados na revisão sistemática.

Autor	Ano	Local	n	Teste diagnóstico
Bodaghi et al. ¹⁹	2005	EUA	55	PCR
Buyru et al. ²⁰	2006	Turquia	53	PCR/Southern blot
Chen et al. ²¹	2012	China	69	PCR/Hybridization ISH
Cheng et al. ²²	1995	China	70	PCR/Southern blot hybridization
Damin et al. ²³	2007	Brasil	76	PCR
Deschoolmeester et al. ²⁴	2010	Bélgica	232	PCR
Giuliani et al. ²⁵	2008	Turquia	66	PCR
Karbasi et al. ²⁶	2015	Irã	38	PCR
Liu et al. ²⁷	2010	China	96	PCR
Pérez et al. ²⁸	2006	Argentina	53	PCR
Pérez et al. ²⁹	2010	Argentina	75	PCR
Picanço-Júnior et al. ³⁰	2014	Brasil	144	PCR
Quinn et al. ³¹	2012	Peru	105	PCR
Ranjbar et al. ³²	2014	Irã	160	PCR
Salepci et al. ³³	2009	Turquia	56	PCR/Southern blot hybridization
Sayhan et al. ³⁴	2001	Turquia	51	PCR
Soares et al. ³⁵	2011	Brasil	75	PCR/Dot blot
Sun et al. ³⁶	2013	China	75	PCR

EUA: Estados Unidos da América; PCR: reação em cadeia da polimerase; *Hybridization ISH*: hibridização *in situ*.

ambientais como o tabagismo, o etilismo e a obesidade, associados ao consumo elevado de carne vermelha, também são tidos como fatores de risco. A idade também é um fator eminente no aparecimento de câncer de colorretal, e a incidência aumenta significativamente entre 30 e 50 anos de idade¹³.

Durante a avaliação clínica é importante tentar determinar o estágio da doença usando a classificação “tumor”, “linfonodo” e “metástase”, que permite o planejamento do tratamento e facilita o estudo dos resultados da terapêutica empregada. O objetivo do estadiamento na enfermidade neoplásica é identificar não somente a extensão locorregional da lesão primária, mas também a sua extensão a distância para a escolha da melhor opção de tratamento¹⁴.

Já foram identificados mais de 180 tipos de HPV na literatura, e 40 estão relacionados com infecções anogenitais. Entre os HPVs de alto risco oncogênico que apresentam maior prevalência estão os tipos 16 e 18¹⁵. O HPV-16 tem sido identificado em até 59,8% dos cânceres invasivos e em mais de 50% dos cânceres não invasivos. Já o HPV-18 tem sido encontrado em 15% das neoplasias invasivas e em mais de 50% dos adenocarcinomas¹⁶.

A lesão recorrente do HPV é considerada pré-neoplásica, na forma de verruga e apresentando coilocitose, e caracteriza-se por lesões vegetantes, não ceratóticas, úmidas, com núcleo central em tecido conjuntivo e aspecto de couve-flor⁹. A lesão pode ter algumas alterações malignas, atingindo, muitas vezes, proporções alarmantes. Isoladas ou agrupadas, manifestam proliferações fibrosas cobertas por epitélio espessado de cor rósea, sem cronicificação, localizando-se principalmente nos genitais externos na região perianal, bem como na membrana mucosa¹.

Para que um indivíduo desenvolva uma doença, não basta a presença do agente específico em seu organismo¹¹. É necessário que atuem sobre o indivíduo outros fatores capazes de, em conjunto com o agente específico, provocar a doença. Por conta da detecção de HPV na maioria dos tecidos analisados com tumor maligno, uma possível correlação pode existir com a carcinogênese em células glandulares da mucosa colorretal¹.

Dessa maneira, o presente estudo teve o objetivo de avaliar, de forma sistemática e com metanálise, as principais pesquisas que associam o câncer colorretal ao HPV.

MÉTODOS

O estudo caracteriza-se pela revisão sistemática com metanálise, no qual foi aplicada uma lógica de pesquisa em três bases de dados em saúde para identificar as principais pesquisas que avaliaram a prevalência de câncer colorretal associado ao HPV.

Para diagnóstico da doença, a realização de reação em cadeia da polimerase (PCR) de HPV por meio de material embebido em parafina tem especificidade comparável à hibridização *in situ*⁴. Dessa forma, a PCR com a utilização de iniciadores específicos é capaz de detectar e amplificar pequenas porções do genoma do HPV de até 119 pares de base (PB) de fragmentos do HPV dos tipos 16 ou 18, o que representa parte do gene E6 ou E7 do HPV.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para inclusão na sistemática, os artigos deveriam ser estudos transversais ou caso controle associando o câncer colorretal ao HPV. Artigos sem associação, revisões (narrativa, sistemática ou metanálise), relatos de caso ou diretrizes foram excluídos.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Como estratégia de busca foi adotada a lógica baseada em descritores específicos (idioma inglês), vinculados aos operadores booleanos (*AND/OR*), com o auxílio de parênteses, para delimitar intercalações na mesma lógica, e a aspas, para identificação de palavras compostas. A aplicação ocorreu da seguinte forma: (*HPV OR "Human Papillomavirus"*) *AND* (*Colorectal OR Rectal OR Colon*) *AND* (*Cancer*). As buscas foram feitas nas bases de dados PubMed (Medline), ScienceDirect (Elsevier) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) (Bireme), no período de abril e maio de 2015.

Para evitar a inclusão excessiva de artigos, delimitaram-se as buscas nos seguintes campos: título (*title*), palavras-chave (*keywords*) e resumo (*abstract*). Dessa maneira, os descritores deveriam, obrigatoriamente, constar de pelos menos um dos três campos de busca (não foram adicionados filtros de limitação, como, por exemplo: idioma do artigo, público-alvo ou data limite).

Para fins de recrutamento dos estudos, após a exportação dos artigos selecionados nas bases de dados, utilizou-se o *software* específico para revisão sistemática *State of the Art through Systematic Review* (StArt)¹⁷, que serviu como base na identificação dos artigos duplicados, excluídos e incluídos. Tais análises foram feitas separadamente por dois pesquisadores (TP; CPD) e verificadas por um terceiro revisor (CR).

Como critério de elegibilidade dos artigos se adotaram três etapas para inclusão e exclusão: a) artigos selecionados igualmente pelos dois pesquisadores foram incluídos; b) artigos não selecionados foram excluídos; c) artigos incluídos por apenas um pesquisador foram analisados pelo revisor, que, para enquadramento, autorizou a inclusão.

Para a realização da metanálise, após elegibilidade dos artigos e identificação das variáveis de desfecho, utilizou-se o *software* OpenMeta[Analyst]¹⁸, sendo aplicada a estatística randômica de proporção (univariada), com intervalo de confiança de 95% (IC95%), para estimativas de prevalência de câncer colorretal por HPV, bem como as associações para HPV-16, HPV-18, gêneros (masculino/feminino) e regiões tumorais (colo/reto). Já para o grupo caso controle foi empregada a estatística randômica de proporção (bivariada), com *odds ratio* e IC95%, para estimativas de prevalência de câncer colorretal por HPV entre os grupos caso controle.

Para fins de registro da sistemática, o estudo foi previamente cadastrado no *website* do *Centre for Reviews and Dissemination/International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>), identificado pelo número de registro CRD42015023199.

RESULTADOS

Inicialmente, foram recuperados 431 artigos (PubMed: 325; ScienceDirect: 92; SciELO: 14), por meio das buscas eletrônicas. Destes, 39 artigos foram excluídos em virtude de duplicidade e 327 por não se tratarem de estudos observacionais ou não se enquadrarem no tema proposto. Assim, foram pré-selecionados 65 artigos para leitura integral, sendo excluídos 47 por não atenderem aos critérios de elegibilidade, resultando em 18 artigos elegíveis para a sistemática (14 estudos transversais e quatro estudos caso controle), conforme demonstrado no fluxograma (Figura 1).

Dos 18 estudos elegíveis¹⁹⁻³⁶, 7 (38,9%) foram aplicados nos Estados Unidos (1), no Brasil (3), na Argentina (2) e no Peru (1), 5 (27,8%) no continente europeu e 6 (33,3%) no

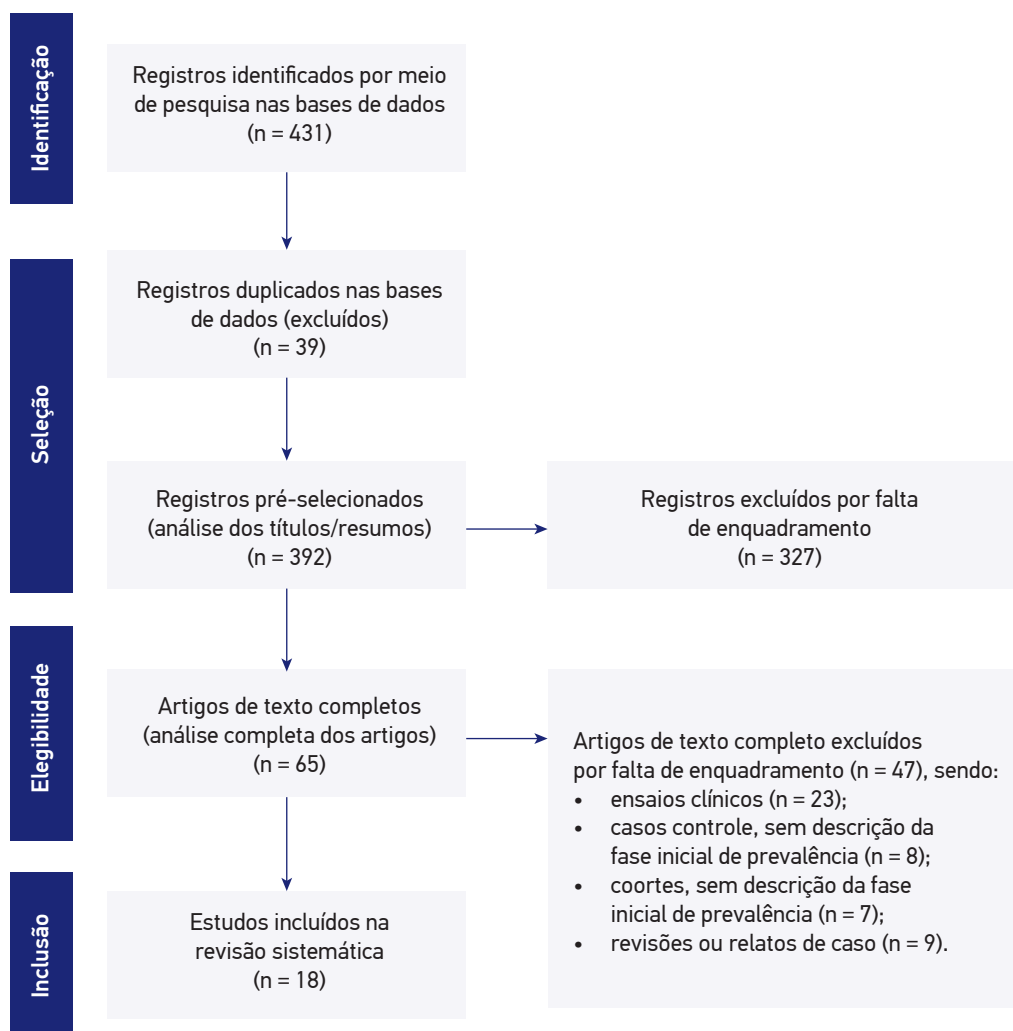


Figura 1. Fluxograma dos artigos elegíveis.

continente asiático. Dos 18 artigos escritos nos últimos 20 anos, 16 (88,9%) foram publicados nos últimos 10 anos (Tabela 1).

Nesse período foram avaliadas 1.549 amostras, 956 (61,7%) do sexo masculino. Delas, foram diagnosticados 630 casos de câncer colorretal por HPV (51,8%), dos quais 408 (51,9%) eram do sexo masculino. Além disso, 404 (67,5%) casos foram associados aos HPV 16 e 18, com prevalência tumoral na região do colo, 253 (61,3%), e a maioria dos pacientes foi identificada nos estadiamentos II e III (103, 31,6%; 121, 37,8%, respectivamente), como exposto na Tabela 2.

A Figura 2 apresenta a prevalência total de câncer colorretal por HPV apontando estimativa de 51,8% (IC95% 35,7 – 66,0). Já na comparação entre casos e controle (98/262; 28/224, respectivamente), de 4 dos 18 estudos^{22,30,32,35}, a estimativa da diferença de risco de câncer colorretal por HPV foi de 24,3% (IC95% 4,5 – 44,0), com valores de *odds ratio* de 4,661 (IC95% 2,500 – 8,688) (Figura 2).

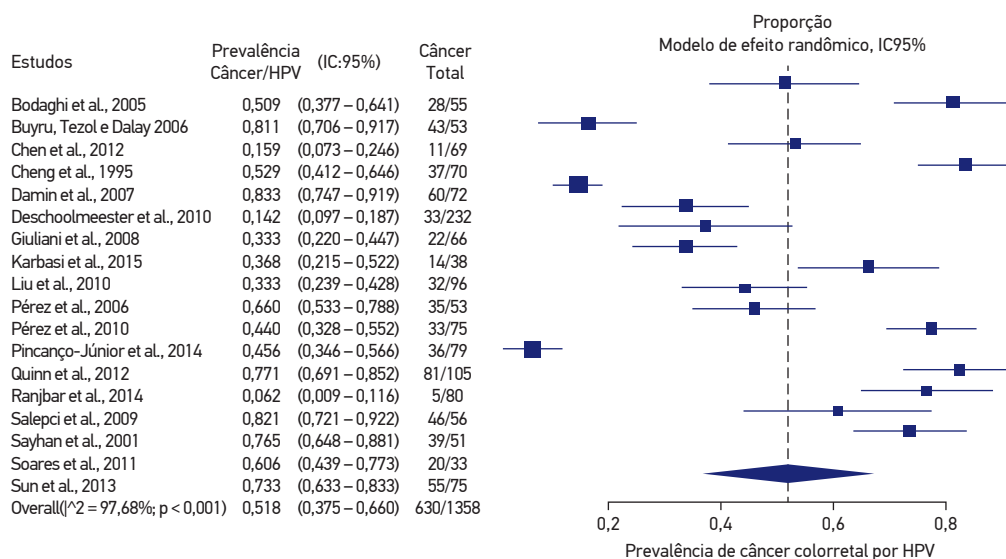
Na comparação entre gêneros, foram avaliados 10 dos 18 artigos elegíveis, do total de 767 amostras, para estimativa das prevalências de câncer colorretal, indicando valores muito semelhantes para os sexos masculino e feminino, 408 (51,9%; IC95% 46,5 – 57,3) e 359 (48,1%; IC95% 42,7 – 53,5), respectivamente.

Por sua vez, para a estimativa de prevalência pelos tipos de HPV 16 e 18, foram avaliados 16 dos 18 artigos elegíveis (Figura 3), do total de 598 amostras, apresentando valores

Tabela 2. Análise das médias e frequências extraídas dos estudos.

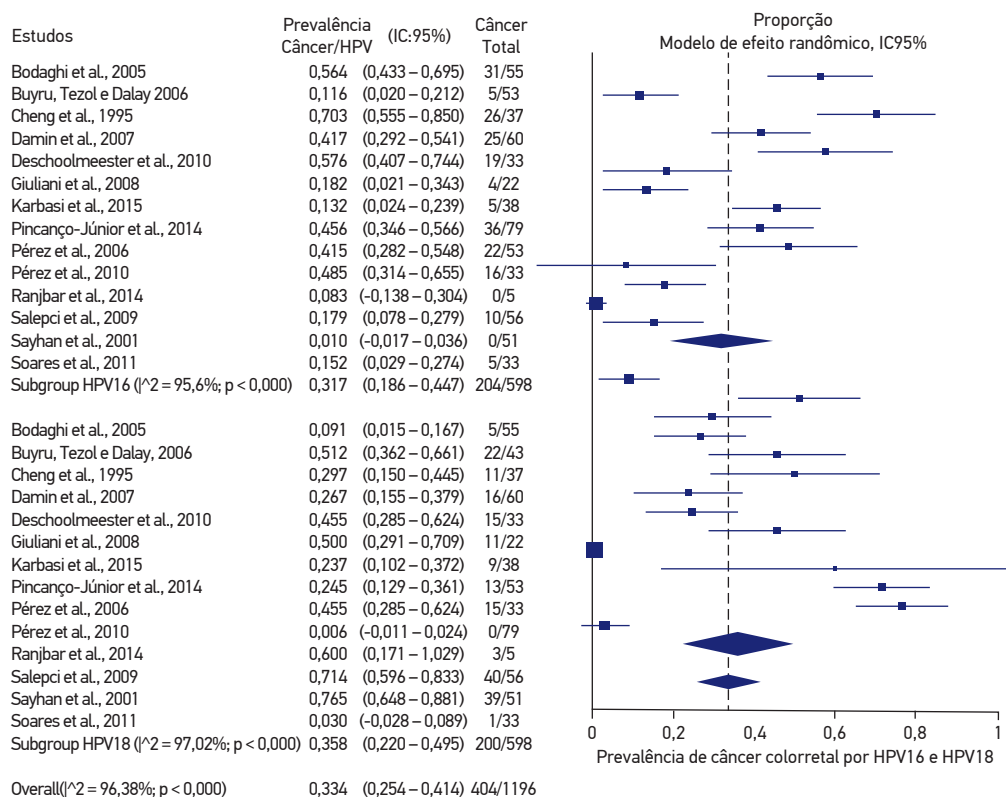
	n	%	Média ± DP
Período de publicação (1995 a 2015)			2009 ± 5,0
Idade (18 a 88 anos)			53,9 ± 10,5
Sexo (masculino)	956/1.549	61,7	
Câncer/HPV	630/1.358	51,8	
Câncer/HPV (masculino)	408/767	51,9	
Câncer/HPV-16	204/598	31,7	
Câncer/HPV-18	200/598	35,8	
Região do câncer/HPV			
Colo	253/411	61,3	
Reto	158/411	38,7	
Estadiamento do câncer/HPV			
I	52/320	16,2	
II	101/320	31,6	
III	121/320	37,8	
IV	46/320	14,4	

DP: desvio padrão; HPV: papilomavírus humano.



IC95%: intervalo de confiança de 95%; HPV: papilomavírus humano.

Figura 2. Estimativa de prevalência de câncer colorretal por papilomavírus humano.



IC95%: intervalo de confiança de 95%; HPV: papilomavírus humano.

Figura 3. Estimativa de câncer colorretal por papilomavírus humano 16 e 18.

muito semelhantes para os tipos de manifestação do vírus, 204 (31,7%; IC95% 18,6 – 44,7) e 200 (35,8%; IC95% 22,0 – 49,5), nessa ordem.

Na avaliação da estimativa de prevalência de câncer colorretal por região, oito dos 18 artigos^{21,23-26,29,30,32}, do total de 411 amostras, exibiram valores relativamente expressivos na região do colo, 253 (61,3%; IC95% 50,4 – 72,3), e na região retal, 158 (38,7%; IC95% 27,7 – 49,6).

DISCUSSÃO

Após análise dos manuscritos publicados nas últimas duas décadas, evidenciou-se a associação entre câncer colorretal e HPV. Foram observados valores expressivos na prevalência de HPV (51,8%) (Figura 2), especialmente os tipos 16 e 18 (Tabela 2 e Figura 3), por conta do seu diagnóstico tardio, visto que a confirmação da doença é mais frequente no estadiamento III (Tabela 2). Outro fator constatado é a falta de evidências na diferenciação entre gêneros quanto à prevalência de câncer colorretal por HPV, visto que ambos os sexos apresentaram valores semelhantes para tal.

Com base na leitura integral dos 18 estudos elegíveis para a presente sistemática¹⁹⁻³⁶, verificou-se que a localização mais predominante do HPV é na região do colo uterino, da vulva, da vagina e do ânus, por estar associada à infecção crônica, precedida por lesões precursoras não malignas, como a lesão escamosa intraepitelial cervical (CSIL) e a lesão escamosa intraepitelial anal (ASIL), sendo demonstrada predileção pela zona de transição celular de células escamosas glandulares, visto que as duas possuem características biológicas comuns, inclusive os aspectos histopatológicos.

Nos estudos avaliados, as amostras dos pacientes diagnosticados com carcinoma colorretal apontaram um ou mais números de cópias de DNA de HPV viral, uma vez que o HPV viral apresenta tropismo por células epiteliais glandulares e é causador de infecções na pele e nas mucosas. Segundo Giuliani et al.²⁵, levando em conta os mecanismos moleculares conhecidos de ação desses vírus individuais, existe a possibilidade de que eles alterem os mecanismos de controle do ciclo celular, inibindo a apoptose, causando instabilidade cromossômica e promovendo oncogênese colorretal.

Bodaghi et al.¹⁹, Damin et al.²³ e Sun et al.³⁶ afirmam que, embora o número de cópias de DNA de HPV seja baixo, o HPV viral desempenha papel atuante na patogênese do carcinoma colorretal, exibindo prevalência maior do tipo 16, seguido pelo 18. Dessa forma, é possível assegurar que, de maneira geral, a causa viral favorece instabilidade genética e contribui para a carcinogênese.

A hibridização do tipo *Dot blot* tem sido utilizada em vários estudos com o intuito de detectar o DNA do HPV em material extraído por meio de biópsias. Esse método apresenta menor sensibilidade e especificidade quando comparado à hibridização do tipo *Southern blot*. Esse dado pode explicar a variação verificada no mundo todo no tocante à prevalência do HPV nos mais diversos sítios do corpo humano, em função das técnicas empregadas para a detecção do DNA do HPV (Tabela 1).

É fato bem estabelecido que o acúmulo de alterações gênicas pode levar ao desenvolvimento do câncer. Esse fenômeno tem sido extensivamente investigado por vários autores, sobretudo quando se trata do câncer colorretal, cujo modelo é considerado ideal para a compreensão do processo carcinogênico, em virtude da progressão de pré-malignidade para malignidade. No entanto Picanço-Júnior et al.³⁰ não encontraram correlação entre o estadiamento e a diferenciação celular com a presença do HPV-16, mesmo sendo evidenciado nos demais estudos da sistemática que a infecção pelo HPV pode ser fator de risco para o aumento da prevalência de câncer colorretal. É possível que a discrepância nos resultados encontrados por Picanço-Júnior et al.³⁰ esteja relacionada à utilização de diferentes técnicas ou material inadequado, o que ocasiona a falta de evidências nesses estudos.

CONCLUSÃO

No período de busca do presente estudo foi diagnosticado câncer colorretal por HPV em 51,8% dos casos. Destes, a maioria teve associação com o HPV dos tipos 16 e 18, com prevalência tumoral na região do colo e semelhança entre gêneros. Nesse sentido, a infecção pelo HPV, por ser hoje em dia uma das doenças sexualmente transmissíveis (DST) mais comuns no mundo e ter relação com o câncer colorretal, torna-se um importante método de diagnóstico precoce para a prevenção de novos casos, assim como possibilita novos estudos para auxiliar no prognóstico e tratamento da doença.

REFERÊNCIAS

1. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87(12): 4990-7.
2. Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quím Nova* 2005; 28(1): 118-29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021>
3. Hollingsworth AB, Stough RG. Multicentric and contralateral invasive tumors identified with pre-op MRI in patients newly diagnosed with ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 2012; 18(5): 420-7. DOI: [10.1111/j.1524-4741.2012.01273.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4741.2012.01273.x)
4. Urban LABD, Schaefer MB, Duarte DL, Santos RP, Maranhão NMA, Kefálas AL, et al. Recommendations of Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Sociedade Brasileira de Mastologia, and Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia for imaging screening for breast cancer. *Radiol Bras* 2012; 45(6): 334-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-39842012000600009>
5. Lassance FAC, Lassance PMS, Garicochea B, Cotti GC, Cutait R. Câncer colorretal e síndromes hereditárias. *Rev Med Saúde Brasília* 2012; 1(1): 34-50.
6. Oliveira RG, Faria FF, Lima Junior ACB, Barros AC, Rodrigues FG, Andrade MMA, et al. Surgery in colorectal cancer: surgical approach of 74 patients from the Brazilian National Health System with colorectal cancer in a postgraduate program (residency) in coloproctology. *Rev Bras Coloproct* 2011; 31(1): 44-57.

7. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90. DOI: 10.3322/caac.20107
8. Souza DL, Jerez-Roig J, Cabral FJ, Lima JR, Rotalira MK, Costa JAG. Colorectal cancer mortality in Brazil: predictions until the year 2025 and cancer control implications. *Dis Colon Rectum* 2014; 57(9): 1082-9. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000186
9. Fedrizzi EN. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV. *Rev Bras Pat Trato Gen Inf* 2011; 1(1): 3-8.
10. Souto R, Falhari JPB, Cruz AD. O papilomavírus humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. *Rev Bras Cancerol* 2005; 51(2): 155-60.
11. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(2): 104-17. DOI: 10.3322/caac.21220
12. Win AK, Walters RJ, Buchanan DD, Jenkins MA, Sweet K, Frankel WL, et al. Cancer risks for relatives of patients with serrated polyposis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(5): 770-8. DOI: 10.1038/ajg.2012.52
13. Fu Z, Shrubsole MJ, Smalley WE, Wu H, Chen Z, Shyr Y, et al. Lifestyle factors and their combined impact on the risk of colorectal polyps. *Am J Epidemiol* 2012; 176(9): 766-76. DOI: 10.1093/aje/kws157
14. van der Zaag ES, Bouma WH, Tanis PJ, Ubbink DT, Bemelman WA, Buskens CJ. Systematic review of sentinel lymph node mapping procedure in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(11): 3449-59. DOI: 10.1245/s10434-012-2417-0
15. Leto MGP, Santos Júnior G, Porro AM, Tomimori J. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *An Bras Dermatol* 2011; 86(2): 306-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962011000200014>
16. Rodrigues DA, Pereira ER, Oliveira LSS, Speck NMG, Gimeno SGA. Prevalence of cytological atypia and high-risk human papillomavirus infection in Paraná indigenous women in Central Brazil. *Cad Saúde Pública* 2014; 30(12): 2587-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00152713>
17. Zamboni A, Di Thommazo A, Hernandez E, Fabbri S, editors. *StArt: uma ferramenta computacional de apoio à revisão sistemática*. In: Congresso Brasileiro de Software (CBSof'10). Salvador, Brazil; 2010.
18. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Soft* 2010; 36(3): 1-48.
19. Bodaghi S, Yamanegi K, Xiao SY, Costa M, Palefsky JM, Zheng ZM. Colorectal papillomavirus infection in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(8): 2862-7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1680
20. Buyru N, Tezol A, Dalay N. Coexistence of K-ras mutations and HPV infection in colon cancer. *BMC Cancer* 2006; 6(1): 115. DOI: 10.1186/1471-2407-6-115
21. Chen TH, Huang CC, Yeh KT, Chang SH, Chang SW, Sung WW, et al. Human papilloma virus 16 E6 oncoprotein associated with p53 inactivation in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2012; 18(30): 4051-8. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4051
22. Cheng J, Sheu LF, Meng CL, Lee WH, Lin JC. Detection of human papillomavirus DNA in colorectal carcinomas by polymerase chain reaction. *Gut* 1995; 37(1): 87-90.
23. Damin DC, Caetano MB, Rosito MA, Schwartzmann G, Damin A, Frazzoni A, et al. Evidence for an association of human papillomavirus infection and colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(5): 569-74. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.01.014
24. Deschoolmeester V, Van Marck V, Baay M, Weyn C, Vermeulen P, Van Marck E, et al. Detection of HPV and the role of p16INK4A overexpression as a surrogate marker for the presence of functional HPV oncoprotein E7 in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2010; 10(1): 117. DOI: 10.1186/1471-2407-10-117
25. Giuliani L, Ronci C, Bonifacio D, Di Bonito L, Favalli C, Perno CF, et al. Detection of oncogenic DNA viruses in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2008; 28(2B): 1405-10.
26. Karbasi A, Borhani N, Daliri K, Kazemi B, Manoochehri M. Downregulation of external death receptor genes FAS and DR5 in colorectal cancer samples positive for human papillomavirus infection. *Pathol Res Pract* 2015; 211(6): 444-8. DOI: 10.1016/j.prp.2015.02.001
27. Liu F, Mou X, Zhao N, Lin J, Teng L, Xiang C. Prevalence of human papillomavirus in Chinese patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2011; 13(8): 865-71. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2010.02335.x
28. Pérez LO, Abba MC, Dulout FN, Golijow CD. Evaluation of p53 codon 72 polymorphism in adenocarcinomas of the colon and rectum in La Plata, Argentina. *World J Gastroenterol* 2006; 12(9): 1426-9.
29. Pérez LO, Barbisan G, Ottino A, Pianzola H, Golijow CD. Human papillomavirus DNA and oncogene alterations in colorectal tumors. *Pathol Oncol Res* 2010; 16(3): 461-8. DOI: 10.1007/s12253-010-9246-x
30. Picanço-Júnior OM, Oliveira ALT, Freire LTM, Brito RB, Villa LL, Matos D. Associação do papilomavírus humano com o adenocarcinoma colorretal e sua influência no estadió tumoral e no grau de diferenciação celular. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2014; 27(3): 172-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-67202014000300003>
31. Quinn R, Salvatierra J, Solari V, Calderon M, Ton TG, Zunt JR. Human papillomavirus infection in men who have sex with men in Lima, Peru. *AIDS Res Human Retroviruses* 2012; 28(12): 1734-8.

32. Ranjbar R, Saberfar E, Shamsaie A, Ghasemian E. The aetiological role of human papillomavirus in colorectal carcinoma: an Iranian population-based case control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(4): 1521-5.
33. Salepci T, Yazici H, Dane F, Topuz E, Dalay N, Onat H, et al. Detection of human papillomavirus DNA by polymerase chain reaction and southern blot hybridization in colorectal cancer patients. *J BUON* 2009; 14(3): 495-9.
34. Sayhan N, Yazici H, Budak M, Bitisik O, Dalay N. P53 codon 72 genotypes in colon cancer. Association with human papillomavirus infection. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2001; 109(1-2): 25-34.
35. Soares PC, Ferreira S, Villa LL, Matos D. Identificação do papilomavírus humano em doentes com carcinoma de células escamosas do canal anal e sua relação com o grau de diferenciação celular e estadiamento. *Rev Bras Coloproct* 2011; 31(1): 8-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-98802011000100002>
36. Sun ZQ, Wang HJ, Zhao ZL, Wang QS, Fan CW, Fang F. Significance of HPV infection and genic mutation of APC and K-ras in patients with rectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(1): 121-6.

Recebido em: 11/11/2015

Versão final apresentada em: 19/04/2016

Aprovado em: 31/08/2016