

REVISÃO DE LITERATURA

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA INFECÇÃO PELO PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E CÂNCER CERVICAL NO BRASIL: REVISÃO INTEGRATIVA

Tayuska Ribeiro Pancera¹, Graciete Helena Nascimento dos Santos¹.

RESUMO

Introdução: O HPV é classificado como de baixo ou alto risco oncogênico. Os tipos de baixo risco estão associados ao surgimento de lesões benignas como verrugas, e os de alto risco estão associados ao processo de carcinogênese, sendo os tipos HPV 16 e 18, relacionados a mais de 70% dos casos de câncer cervical. Objetivos: Identificar a epidemiologia molecular dos tipos de HPV em mulheres com alterações na citologia oncocítica por meio de uma revisão integrativa. Métodos: Essa revisão integrativa foi conduzida de acordo com o International Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Pesquisas eletrônicas foram realizadas usando PubMed, LILACS e SciELO em novembro de 2017. Para alcançar o máximo de sensibilidade na estratégia de busca, usamos os descritores "HPV", "cervical cancer" e "Brasil", obtido da MeSH (Medical Subject Headings). Resultados: Foi encontrado um total de 215 estudos potencialmente elegíveis para a revisão, 23 estudos em duplicata foram removidos. Inicialmente, revisor X e Y avaliaram títulos e resumos dessas publicações, e 155 referências foram excluídas. Após seleção através dos resumos foram selecionados 37 estudos para leitura na íntegra pelos dois revisores independentes. Ao final das etapas de seleção foram incluídos 13 estudos na síntese de revisão integrativa. Conclusão: Nessa revisão, observou-se que o tipo de HPV mais frequente foi o HPV 16. Dessa forma, é necessário o estabelecimento da real situação dos tipos de HPV que predominam na população brasileira, possibilitando uma melhor compreensão epidemiológica, além do desenvolvimento de adequadas medidas preventivas.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano (HPV). Epidemiologia molecular. Câncer cervical.

 ACESSO LIVRE

Citação: Pancera TR, Santos GHN(2018) Epidemiologia molecular da infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) e câncer cervical no Brasil: revisão integrativa. Revista de Patologia do Tocantins, 5(2): 79-83.

Instituição: ¹Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Maranhão, Brasil.

Autor correspondente: Tayuska Ribeiro Pancera; tayuskapancera@gmail.com

Editor: Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 08 de setembro de 2018.

Direitos Autorais: © 2018 Pancera et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

ABSTRACT

Background: HPV is classified as low or high oncogenic risk. Low-risk types are associated with benign lesions such as warts, and high-risk types are associated with the carcinogenic process, with HPV types 16 and 18 being related to more than 70% of cervical cancer cases. Objectives: Identify the molecular epidemiology of HPV types in women with changes in oncocyte cytology through an integrative review. Methods: This integrative review was conducted according to the International Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. In order to achieve maximum sensitivity in the search strategy, we used the descriptors "HPV", "cervical cancer" and "Brazil", obtained from MeSH (Medical Subject Headings). Results: A total of 215 potentially eligible studies were found for review, 23 duplicate studies were removed. Initially, reviewer X and Y evaluated titles and abstracts of those publications, and 155 references were excluded. After selection through the abstracts, 37 studies were selected for reading in full by the two independent reviewers. At the end of the selection stages, 13 studies were included in the synthesis of integrative review. Conclusion: In this review, it was observed that HPV 16 was the most frequent type of HPV. Thus, it is necessary to establish the real situation of HPV types that predominate in the Brazilian population, making possible a better epidemiological understanding, besides the development of adequate preventive measures.

Keywords: Human papillomavirus (HPV). Molecular epidemiology. Cervical cancer.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero (CCU) é o terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo com aproximadamente 528 mil casos novos por ano, sendo responsável pelo óbito de 266 mil mulheres por ano (1). Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), a estimativa de casos para o ano de 2014, válida também para o ano de 2015, aponta para a ocorrência de aproximadamente 15.590 casos novos de câncer de colo do útero no Brasil. O câncer cervical é a segunda neoplasia mais frequente na região Nordeste (18,79 casos/100 mil habitantes). No Maranhão, são esperados 880 novos casos e em São Luís, 200 novos casos, superando o câncer de mama (2).

O papilomavírus humano (HPV) pertence à família *Papillomaviridae*, gênero *Papillomavirus*. É um vírus icosaédrico, não envelopado, com cerca de 55 nm de diâmetro. O genoma é constituído de DNA circular de dupla fita contendo cerca de 7900 pares de base (3). Até o momento, cerca de 200 tipos de HPV foram identificados, sendo nomeados pela sigla HPV seguida de um número que é dado, à medida que são caracterizados (4).

O HPV é classificado como de baixo ou alto risco oncogênico, de acordo com sua capacidade de causar lesões malignas como carcinomas cervicais. Os tipos de baixo risco estão associados ao surgimento de lesões benignas como verrugas (HPVs tipo 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108), e os de alto risco estão associados ao processo de carcinogênese (HPVs tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82, 26, 53 e 66), sendo os tipos HPV 16 e 18, relacionados a mais de 70% dos casos de câncer cervical (5-7).

Excluindo os HPV 16/18, os tipos 31, 33, 35, 45, 52 e 58 são os mais comuns, porém observam-se grandes variações nas frequências (8). Por exemplo, entre os países desenvolvidos, os tipos de HPV 58, HPV 33 e HPV 45 figuram em 3º, 4º e 5º mais prevalentes respectivamente, quando associados ao câncer. Já entre os países subdesenvolvidos, os tipos HPV 33, HPV 31 e HPV 45 ocupam estas respectivas posições [9].

A infecção persistente pelo HPV é condição necessária para o desenvolvimento das lesões pré-neoplásicas intraepiteliais e do câncer cervical invasivo. Entretanto, foi demonstrado que, por si só, o HPV não é causa suficiente, sendo necessária a associação a outros co-fatores para o desenvolvimento, manutenção e progressão das lesões intraepiteliais (10-13). Vários estudos têm avaliado fatores de risco para infecção genital pelo HPV. Esses fatores de risco incluem número de parceiros sexuais, início precoce da atividade sexual, novo parceiro sexual, tabagismo, uso prolongado de contraceptivos orais, histórico de doenças sexualmente transmissíveis (DST's), como infecção por *Chlamydia trachomatis*, herpes simplex tipo 2 e vírus HIV, além de fatores como imunossupressão e predisposição genética (14,15).

O exame citopatológico ou Papanicolaou é um exame de triagem que auxilia na detecção precoce do câncer e de lesões pré-cancerosas da cérvix, apresenta alta sensibilidade, mas baixa especificidade. Porém, o estudo citológico do esfregaço cervical é considerado o método de

melhor custo-efetividade para a detecção de lesões precursoras. O estudo da lâmina citopatológica permite a identificação de um conjunto de alterações celulares classificadas de acordo com a presença e o grau das atipias, por isso, este exame é o teste de escolha para programas de rastreamento de câncer do colo uterino (15). O objetivo do estudo é identificar a epidemiologia molecular dos tipos de HPV em mulheres com alterações na citologia oncológica por meio de uma revisão integrativa.

METODOLOGIA

Estratégia de busca na literatura

Essa revisão integrativa foi conduzida de acordo com o International Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Pesquisas eletrônicas foram realizadas usando PubMed, LILACS e SciELO em novembro de 2017. Para alcançar o máximo de sensibilidade na estratégia de busca, usamos os descritores "HPV", "cervical cancer" e "Brasil", obtido da MeSH (Medical Subject Headings).

Critérios de seleção

Estudos elegíveis para esta revisão integrativa incluíam a língua inglesa, espanhola, portuguesa, estudos publicados a partir de 2000 que tinham em seus resultados análise dos tipos de HPV. Estudos incluídos eram obrigados a ter avaliação da citologia oncológica, ter como objeto de estudo pelo menos 4 tipos de HPV e ter sido realizado no Brasil. Apenas estudos a partir de dados originais foram incluídos. Estudos em pacientes com HIV, resumos, relato de caso, estudo qualitativo, apresentação de conferência, editorial, revisão, estudos que abordem pacientes com câncer, estudos de pacientes pediátricos e pareceres de especialistas foram excluídos.

Avaliação qualitativa

Por conta de possíveis controversas na seleção dos estudos, 2 revisores (X e X) independentes avaliaram cada artigo e encontraram consenso sobre qualquer desentendimento sobre os estudos incluídos e excluídos. O International Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) checklist foi usado para avaliar a qualidade dos estudos.

Dados extraídos

Os dados foram extraídos a partir de textos, tabelas e figuras de todos os artigos incluídos no estudo. Todos os artigos elegíveis e apresentando qualidade foram lidos na íntegra por dois avaliadores. Foram registradas informações sobre o desenho do estudo, a população, tempo de estudo e tipos de HPV identificados. Os dados, foram extraídos e também comparados, sendo as discordâncias resolvidas mediante discussão. Os avaliadores tiveram acesso aos nomes dos autores, instituições às quais pertencem e nome da revista onde foi publicado. As informações foram inseridas em dupla digitação em planilhas do Excel, as referências foram gerenciadas pelo programa EndNote X4.

Etapas de seleção

Os procedimentos foram organizados seguindo o International Preferred Reporting Items for Systematic

Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines: no primeiro momento de investigação, realizou-se um levantamento de estudos com os descritores propostos nas bases de dados anteriormente mencionadas; em um segundo momento, foram removidos os estudos em duplicata; na etapa seguinte ocorreu uma leitura e seleção criteriosa dos estudos a partir do título e resumo e formação de um banco de dados sistematizado. Na etapa de elegibilidade, os estudos selecionados foram lidos na íntegra e armazenados em novo banco de dados. Na etapa de inclusão, os estudos foram debatidos conforme a literatura pertinente, no sentido de estabelecer consensos de pontos divergentes na literatura e produzir um resumo crítico sintetizando as informações disponibilizadas pelos artigos incluídos.

RESULTADOS

Foi encontrado um total de 215 estudos potencialmente elegíveis para a revisão, 23 estudos em duplicata foram removidos. Inicialmente, revisor X e Y avaliaram títulos e resumos dessas publicações, e 155 referências foram excluídas. Após seleção através dos resumos foram selecionados 37 estudos para leitura na íntegra pelos dois revisores independentes. A leitura completa dos estudos resultou na exclusão de 6 estudos que avaliavam menos de 4 tipos de HPV, 4 estudos sem especificar quais tipos de HPV, 2 estudos sem acesso, 6 estudos que abordavam pacientes com HIV, 4 estudos sem avaliação da citologia oncológica, 1 estudo que não avaliava a presença de HPV e 1 estudo avaliando somente a co-infecção entre dois ou mais tipos de HPV. Ao final das etapas de seleção foram incluídos 13 estudos na síntese de revisão integrativa (Figura 1).

A tabela 1 caracteriza os estudos desta revisão. Quanto aos desenhos dos estudos que compõem a amostra desta revisão a maioria era transversal 69,2% [9], seguido de estudo caso-controle 30,8% [4]. Em relação ao local de estudo, 30,8% [4] foi realizado no estado do Rio Grande do Sul, 23,1% [3] no estado de Pernambuco, seguido por Amazonas, Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Norte, cada um com 7,7% [1]. A análise da citologia oncológica evidencia que 38,5% [5] tem predominância de Lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL), 38,5% [5] tem predominância de Lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL), 15,4% [2] de Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US) e 7,7% [1] de dados sugestivos de câncer cervical. Quanto a análise da epidemiologia molecular dos estudos incluídos nessa revisão integrativa a maior parte 84,6% [11] tem como principal HPV o tipo 16. (Tabela 1)

DISCUSSÃO

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.

Em um estudo realizado no Brasil envolvendo citologia normal em 975 mulheres da Região Sudeste com idades entre 15 a 70 anos, a prevalência global na associação

dos métodos moleculares a infecção pelo HPV foi de 27%. Nesse mesmo estudo, mulheres jovens, com idade igual ou inferior a 24 anos, mostraram uma positividade de 27,9% para infecção pelo HPV (16).

Os resultados de outro estudo também realizado no Brasil, em 2008, mostraram que a prevalência de infecções por tipos de HPV de alto risco oncogênico foi de 27,1% considerando mulheres com idade menor ou igual a 25 anos (17), em consonância com os resultados dessa revisão.

Em um estudo de revisão foi observado que o segundo tipo de HPV mais frequente variou em relação a técnica utilizada entre o 18, 31 e 35, além de demonstrar a predominância de estudos na região Sudeste do país, o que pode ocasionar uma interpretação equivocada da real prevalência de tal vírus no Brasil, resultando semelhante ao nosso estudo (18).

Em mulheres com anormalidades citológicas do Rio Grande do Norte, a infecção pelo HPV esteve presente em 62,5% em pacientes com displasia de baixo grau NIC1 (Neoplasia intraepitelial grau I), 75,0% em displasia moderada NIC2 (Neoplasia intraepitelial grau II) e 82,6% na displasia grave NIC3 (Neoplasia intraepitelial grau III) de alto grau. O tipo mais prevalente foi o HPV 16, seguido do HPV 58 e 18 (19).

No Brasil, o tipo 16 é também o mais prevalente nos casos de carcinoma invasor e NIC 3 diagnosticado histologicamente em todas as regiões representadas nos estudos de prevalência (20).

O HPV 18 é o segundo mais frequente na Região Sudeste. Nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, os tipos 33 e 58 ocupam o segundo lugar, respectivamente (20). Os HPV tipos 16 e 18 estão associados a aproximadamente 25% dos casos de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, 50% das de alto grau, 70% dos casos de carcinoma epidermoide e 90% dos adenocarcinomas de colo uterino e, ainda, 70% dos outros carcinomas genitais na mulher e 90% dos casos de carcinoma anal (21).

Um estudo realizado em Campinas, São Paulo, indicou uma prevalência total de HPV de 99%, incluindo 35,3% de infecções simples e 64,7% de infecções múltiplas em mulheres diagnosticadas com NIC 2 ou NIC 3 (22). Os autores identificaram 37 tipos de HPV em 32 amostras, sendo que o 16 foi o genótipo mais prevalente (presente em 57,1% das amostras), ou como uma simples infecção ou juntamente com outros tipos de HPV. Outros genótipos frequentes em infecções múltiplas ou únicas foram HPV 58 (26/105, 24,7%); HPV 33 (16/105, 15,2%); HPV 52 (14/105, 13,3%); HPV 31 (11/105, 10,4%) e HPV 51 (8/105, 7,6%) (22).

RIBEIRO et al., (2011) em Goiânia, Goiás demonstraram que do total de mulheres HPV positivas, 45% (77/171) estavam infectadas por HPV 16 em infecções simples e múltiplas. Os tipos de HPV 31 e 35 foram respectivamente, o segundo e o terceiro mais prevalentes. A prevalência do HPV 16 foi de 52% (40/76) nas neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau (NIC 2/3) e de 88,8% (8/9) nos casos de carcinomas invasivos. As prevalências dos tipos 31 e 35 em neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau (NIC 2/3) foram de 10,5% (8/76) e 6,6% (5/76), respectivamente. (23)

Outro estudo realizado em Goiás por BARROS et al., (2012) mostrou uma prevalência de 86,3% em população

semelhante. O tipo HPV 16 foi o mais prevalente em todos os diagnósticos, em infecções simples ou múltiplas (35,9%). A prevalência total de HPV 18, como uma infecção simples ou múltipla foi de 6,1% (8/131), constituindo o quarto tipo mais predominante. O tipo 16 esteve presente em 51% das NIC 2 e NIC 3 e em 100% dos casos de carcinomas invasores (24)

Dois estudos estimaram a prevalência de tipos de HPV segundo resultado de citologia, incluindo mulheres com citologia inalterada. No artigo de Eluf-Neto et al (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). (25) No grupo de mulheres com citologia normal, Krambeck et al (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).(26)

CONCLUSÃO

Os estudos envolvendo os aspectos moleculares do vírus do HPV expandiram, porém, ocorre ainda uma predominância destes estudos na região Sul e Sudeste do país, ou, quando ocorre em outras regiões, há uma distribuição desigual em certos estados, o que pode ocasionar uma interpretação errônea da real prevalência de tal vírus no Brasil. Nessa revisão, observou-se que o tipo de HPV mais frequente foi o HPV 16. Dessa forma, é necessário o estabelecimento da real situação dos tipos de HPV que predominam na população brasileira, possibilitando uma melhor compreensão epidemiológica, além do desenvolvimento de adequadas medidas preventivas.

Conflito de interesses

Não houve conflito de interesses (econômicos, pessoais, científicos, assistenciais, educacionais, religiosos e sociais) interferindo nos resultados da pesquisa.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO) – Globocan 2012. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2015.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2014: Incidência de Câncer no Brasil. INCA: Rio de Janeiro, 2014.
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*, 2002;2(5):342-50.
- de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*, 2013;445(1-2):2-10.
- Bragagnolo AL, Eli D, Haas P. Papiloma Vírus Humano (HPV). *RBAC*, 2010; 42(2):91-96.
- Cutts FT, Franceschi S, Goldie S; Castellsagué X, De Sanjose S, Garnett, G, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull. of the Health Organization*, 2007;85(9):719-726.
- Noronha VL, Cruz EM, Pinho CN, Mello WA, Villa LL, Russomano FB. Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Submetidas a Rastreamento para Câncer de Cérvix Uterina, Belém – PA – Brasil. *DST – J Bras Doenças Sex Transm*, 2011;23(1):5-11.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Matheus C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase nº 10 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
- Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine*, 2006; 24(Suppl 3): S26–S34.
- Schiffman M, Rodriguez AC, Chen Z, Wacholder S, Herrero R, Hildesheim A, et al. A population-based prospective study of carcinogenic human papillomavirus (HPV) variant lineages, viral persistence, and cervical neoplasia. *Cancer Research*, 2010;70(8): 3159–3169.
- 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 1: K1–16.
- Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 2006;24 Suppl 3:S3/1–S3/10.
- Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. *Clin Infect Dis*, 2006;43(5):624–9.
- Tran LT, Tran LT, Bui TC, Le DT, Nyitray AG, Markham CM. Risk factors for high-risk and multi-type Human Papillomavirus infections among women in Ho Chi Minh City, Vietnam: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*, 2015 Dec;15:172.
- Guyen S, Kart C, Guvendag Guven ES, Gunalp GS. The underlying cause of cervical cancer in oral contraceptive users may be related to cervical mucus changes. *Med Hypotheses*, 2007;69(3):550-2
- Nonnenmacher Bernadete, Breitenbach Vanessa, Villa Luisa Lina, Prolla João Carlos, Bozzetti Mary Clarisse. Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas. *Rev. Saúde Pública*, 2002 Feb [cited 2017 Nov 30];36(1): 95-100
- Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Oliveira EZ, Mariani-Neto C, Aldrighi JM, et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. *Rev. Saúde Pública*, 2006; 42: 123-30.
- Nunes JDC, Monteiro SCM, Vidal FCB, Brito LMO. Identificação molecular do HPV em infecções do colo uterino no Brasil: revisão. *FEMINA*, 2013; 41(2):93-8.
- De Medeiros Fernandes TA, de Vasconcellos Meissner R, Bezerra LF, de Azevedo PR, Fernandes JV. Human papillomavirus infection in women attended at a cervical cancer screening service in Natal, Brazil. *Braz J Microbiol*, 2008 Jul;39(3):573-8.
- Rabelo-Santos SH, Zeferino L, Villa LL, Sobrinho JP, Amaral RG, Magalhães AV. Human papillomavirus prevalence among women with cervical intraepithelial neoplasia III and invasive cervical cancer from Goiânia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2003; 98: 181-184
- Munoz N, Bosch FX, Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 2003;348:518-27.
- Pitta Denise Rocha, Sarian Luis Otávio, Campos Elisabete Aparecida, Rabelo-Santos Silvia Helena, Syrjänen Kari, Derchain Sophie Françoise. Phylogenetic classification of human papillomavirus genotypes in high-grade cervical intraepithelial

- neoplasia in women from a densely populated Brazilian urban region. *Sao Paulo Med. J*, 2009; 127(3): 122-127.
23. Ribeiro AA, Figueiredo Alves RR, Costa MC, Villa LL, Zeferino LC, Mauricette Derchain SF, et al. Association between HPV types and species groups and cervical neoplasia from a high-risk area for cervical cancer, Goiânia, Brazil. *Int J Gynecol Pathol*, 2011;30(3):288-94.
24. Barros NKS, Costa MC, Alves RR, Villa LL, Derchain SF, Zeferino LC, et al. Association of HPV infection and Chlamydia trachomatis seropositivity in cases of cervical neoplasia in Midwest Brazil. *J Med Virol*, 2012;84(7):1143-50.
25. 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
26. 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.