

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
UNIDADE ACADÊMICA CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNASAU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

GERALDO DONEDA DA SILVA

**PREVALÊNCIA DE PAPILOMAVIRUS HUMANO EM CÂNCER
DE OVÁRIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde
para a obtenção do título de mestre
em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Inês
da Rosa

**CRICIÚMA
2012**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

S586p Silva, Geraldo Doneda da.
Prevalência de papilomavirus humano em câncer de ovário :
uma revisão sistemática / Geraldo Doneda da Silva ;
Orientadora : Maria Inês da Rosa. – Criciúma : Ed. do Autor,
2012.
65 f. : il. ; 21 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul
Catarinense, Programa de Pós-graduação em Ciências da
Saúde, Criciúma, 2012.

1. Ovários – Câncer – Revisão sistemática.
2. Papilomavirus – Revisão sistemática. I. Título.

CDD. 22. ed. 616.99465

FOLHA INFORMATIVA

A tese foi elaborada seguindo o estilo de Vancouver e será apresentada na forma tradicional.

Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Epidemiologia vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

Pró-Reitoria de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão

Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)

Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 1.919 de 03.06.2005

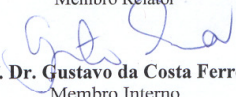
PARECER

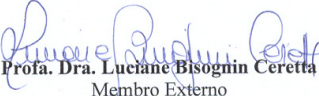
Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado) reuniram-se para realizar a arguição da Dissertação de MESTRADO apresentado pelo candidato **Geraldo Doneda da Silva** sob o título “**Prevalência de Papilomavírus Humano em Câncer de Ovário: Uma Revisão Sistemática**” para obtenção do grau de **MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE** do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.


Após haver analisado o referido trabalho e arguido o candidato, os membros são de parecer pela “**APROVAÇÃO**” da Dissertação, com conceito A .

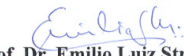
Criciúma, SC, 05 de dezembro de 2012


Prof. Dra. Alexandra Ioppi Zugno
Membro Relator


Prof. Dr. Gustavo da Costa Ferreira
Membro Interno


Prof. Dra. Luciane Bisognin Ceretta
Membro Externo


Prof. Dra. Maria Inês da Rosa
Orientador


Prof. Dr. Emilio Luiz Streck
Coordenador do PPGCS

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, por minha vida e minha família e por ter me dado a chance de ter uma vida repleta de realizações.

A minha orientadora, Prof^a Dr^a. Maria Inês da Rosa, pela acolhida e por acreditar em mim, dando a oportunidade de participar de seu grupo de pesquisa e ter o privilégio de ser seu orientando.

Agradeço também a todos os integrantes do Laboratório de Epidemiologia, que sempre auxiliaram na conclusão do mestrado.

Agradeço a toda minha família, a todos os amigos que de alguma forma ou de outra me ajudaram a vencer mais essa caminhada.

E por fim um agradecimento especial a minha esposa e meus filhos.

Meu muito obrigado a todos!!!

RESUMO

Objetivo: Foi realizada uma revisão sistemática e uma metanálise para estimar a prevalência do Papilomavírus humano (HPV) em câncer de ovário. **Métodos:** Foi feita uma pesquisa abrangente da Biblioteca Cochrane, MEDLINE, CANCERLIT, LILACS, Grey literatura e EMBASE para artigos publicados a partir de janeiro de 1990 a março de 2012. Os seguintes termos (Medical Subject Headings (MeSH)) foram pesquisados: "tumor de ovário" ou "câncer de ovário" e "HPV" ou "papilomavirus humano". Foram incluídos estudos caso-controle e transversais, prospectivos ou retrospectivos, que avaliassem a presença de HPV no câncer de ovário e fornecessem uma descrição clara dos métodos laboratoriais utilizados: hibridização *In situ* (ISH), Southern blot (SBH) ou reação em cadeia da polimerase (PCR). A análise estatística foi realizada usando RevMan 5.0. **Resultados:** No total, vinte e quatro estudos primários foram incluídos nesta metaanálise. Estudos de onze países em três continentes continham dados sobre o HPV e câncer de ovário, incluindo 889 mulheres. A prevalência de HPV em pacientes com câncer de ovário foi de 17.5 (IC 95%, 15.0-20.0%). A prevalência de HPV variou de 4.0% (95% IC, 1.7-6.3%) na Europa para 31.4% (IC 95%, 26.9-35.9%), na Ásia. Um total de quatro estudos caso-controle da Ásia mostrou um OR de 2.48 (95% IC, 0.64-9.57). **Conclusão:** Foram encontrados uma alta prevalência de HPV-DNA positivo em casos de câncer de ovário, mas permanece inconclusivo, o papel do HPV no câncer de ovário. Mais estudos de caso-controles são necessários para determinar a associação do HPV com câncer de ovário.

Palavras-chave: HPV; Metanálise; Câncer de ovário; Prevalência; Revisão sistemática.

ABSTRACT

Objective: We performed a systematic review and a meta-analysis to estimate the prevalence of human papillomavirus (HPV) in ovarian cancer. **Methods:** A comprehensive search of the Cochrane Library, MEDLINE, CANCERLIT, LILACS, Grey literature and EMBASE was performed for papers published from January 1990 to March 2012. The following Medical Subject Headings (MeSH) terms were searched: “*ovarian tumor*” or “*ovarian cancers*” and “*HPV*” or “*human papillomavirus*”. Was included case-control and cross-sectional studies, prospective or retrospective, that evaluated clinical ovarian cancer and provided a clear description of the use of *in situ* hybridization (ISH), Southern blot hybridization (SBH) and Polymerase chain reaction (PCR). The statistical analysis was performed using REVMAN 5.0. **Results:** In total, twenty four primary studies were included in this meta-analysis. Studies from eleven countries on three continents contained data on HPV and ovarian cancer, including 889 subjects. Overall, the HPV prevalence in patients with ovarian cancer was 17.5 (95% CI, 15.0-20.0%). HPV prevalence ranged from 4.0% (95% CI, 1.7-6.3%) in Europe to 31.4% (95% CI, 26.9-35.9%) in Asia. An aggregate of four case-control studies from Asia showed an OR of 2.48 (95% CI, 0.64 - 9.57). **Conclusion:** We found a high prevalence of HPV-positive DNA in ovarian cancer cases, but remains inconclusive, the role of HPV in ovarian cancer. Further studies are needed to control case to answer this question.

Key words: HPV; meta-analyses; ovarian cancer; prevalence; systematic review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Fluxograma da seleção dos estudos.....	38
Figura 2 - Gráfico de Floresta mostrando OR dos casos versus controle.	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição de prevalência do DNA do HPV no câncer de ovário por região e período de publicação de calendário de estudos incluídos	40
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroidais
ACO - Anticoncepcional Oral
FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GIE - Glândulas de Inclusão Epiteliais
HPV - Papilomavírus humano
ISH - Hibridização *in situ*
ORa - Odds Ratio ajustada
OR - Odds Ratio
PCR- Reação em cadeia polimerase
RR – Risco Relativo
RS - Revisão Sistemática
SBH - Hibridação por Southern blot
TRH - Terapia de Reposição Hormonal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 CÂNCER DE OVÁRIO	21
1.1.1 Epidemiologia	22
1.1.2 Patogenia	23
1.1.3 Fatores Genéticos	24
1.1.4 Fatores Hormonais	25
1.1.5 Dieta.....	26
1.1.6 Tabaco	28
1.1.7 Analgésicos e Anti-inflamatórios	29
1.2 PAPILOMAVÍRUS HUMANO.....	30
1.2.1 Papilomavírus Humano e Câncer de Ovário	31
1.3 REVISÃO SISTEMÁTICA COM ENFOQUE DIAGNÓSTICO ..	32
2 OBJETIVOS	33
2.1 OBJETIVO GERAL	33
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
3 MATERIAIS E MÉTODOS	34
3.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA	34
3.1.1 Estratégia de busca no MEDLINE (PubMed).....	34
3.1.2 Estratégia de busca no EMBASE.....	35
3.1.3 Estratégia de busca na Cochrane Library e LILACS.....	36
3.2 SELEÇÃO DO ESTUDO	36
3.2.1 Abstração de dados	37
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
4 RESULTADOS	38
5 DISCUSSÃO	44
6 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE OVÁRIO

O câncer de ovário corresponde a apenas 3% dos cânceres em mulheres, porém é a quinta causa de morte por câncer neste sexo, atrás do câncer de pulmão, mama, coloretal e pancreático (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2008 apud ROETT; EVANS, 2009). É a neoplasia ginecológica mais letal. Menos da metade das mulheres (43%), sobrevivem por mais de cinco anos após o diagnóstico de câncer de ovário (DERCHAIN;DUARTE-FRANCO; SARIAN, 2009).

A doença não apresenta sinais clínicos e sintomas específicos. Além disto, não há disponibilidade de adequadas técnicas de triagem, o que explica a alta taxa de mortalidade (KOLWIJCK et al., 2010). A pequena porção de pacientes diagnosticados no estágio I, com câncer confinado ao ovário, tem uma sobrevida média em 5 anos maior de 90% (JACOBS; MENON, 2004).

Apesar dos vários avanços nas técnicas cirúrgicas e em quimioterapia pós-operatória, a recorrência é vista em 50 a 70% das pacientes e o prognóstico após recidiva é extremamente pobre. Muitas hipóteses diferentes foram postuladas para explicar a patogênese deste tumor. Os processos regenerativos do córtex ovariano durante cada ciclo menstrual causam mutações e divisões celulares descontroladas têm sido sugeridas como um fator etiológico (ATALAY et al., 2007).

A história natural do câncer de ovário é caracterizada por sintomas tardios, resposta insatisfatória ao tratamento e prognóstico sombrio (RAMOS et al., 2005).

A maioria dos tumores ovarianos são benignos, o que faz com que muitas intervenções cirúrgicas sejam desnecessárias. A melhor forma de evitar isto seria um estudo diagnóstico pré-operatório sensível e específico o suficiente para ainda neste período determinar se esta massa é maligna e se há disseminação (NAM et al., 2010).

O principal objetivo da imagem na avaliação de massas anexais é a determinação da malignidade. Uma técnica de imagem confiável para detectar e caracterizar uma massa de anexos permitiria uma otimização do plano pré-operatório (TSILI et al., 2008).

Verifica-se, então, a necessidade de busca efetiva por um método com sensibilidade e especificidade próximas a 100% para o diagnóstico do câncer ovariano (REIS; POLI NETO, 2004), já que “atualmente é considerada fiel apenas a exploração cirúrgica seguida de anatomia patológica.” (BONAZZA, 2008).

1.1.1 Epidemiologia

O risco de uma mulher que mora num país ocidental industrializado de ter câncer de ovário é de aproximadamente 1,4% (DØRUM et al., 2005).

Dados brasileiros retratam o câncer de ovário como terceiro câncer genital em frequência, abaixo do câncer cervical e de corpo uterino (BRUMINI et al., 1982; INCA, 1999).

Nos Estados Unidos estimou-se que no ano de 2007, no país, o número de casos novos seria de 22.430 e o número de mortes 15.280, representando 3% dos novos casos naquele país. Para as mulheres com doença localizada, a sobrevida em cinco anos foi de 93%, para disseminação local 69%, e disseminação à distância 30% de sobrevida em cinco anos (JEMAL et al., 2007).

As taxas mais altas de câncer de ovário são reportadas na Europa parte norte depois sul e América do Norte. Taxas menores são encontradas na África e Ásia (GLOBOCAN, 2000 apud COLOMBO et al., 2006).

Chan et al. (2006) delinham a sobrevida dos tumores ovarianos segundo seu tipo histológico. Os autores encontraram diferença de sobrevida entre os tipos. Enquanto a sobrevida em cinco anos dos tumores epiteliais nos estádios III-IV foi de 29,1%, a sobrevida dos tumores germinativos chegou a 79,8% nos mesmos estádios e a sobrevida em cinco anos para os tumores do cordão estromal estádios III e IV foi de 85,7%.

Tingulstad et al. (2003) publicaram um trabalho onde analisaram a incidência e os fatores prognósticos das pacientes com câncer de ovário num período de dez anos (1987-1996), na Noruega, através dos dados registrados nos Registros de Câncer do país e em registros hospitalares. A incidência encontrada pelos autores foi de 11,9 /100.000. Com relação à sobrevida em cinco anos, esta foi de 39%, e a média de sobrevida foi de 32 meses. O risco relativo (RR) de morte comparado com o estágio I da FIGO foi de 4.2 para o estágio II, 8.0 para o III e 11.7 para o estágio IV. Os tipos histológicos não tiveram diferença na sobrevida (TINGULSTAD et al., 2003). Os únicos fatores prognósticos significantes encontrados pelos autores foram o estágio da FIGO, o tamanho do tumor residual e a idade acima de 75 anos.

Estimam-se 6.190 casos novos de câncer do ovário para o Brasil no ano de 2012, com um risco estimado de 6 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores da pele não melanoma, o câncer de ovário é o sétimo mais incidente na maioria das regiões, com um

risco estimado de 8 casos novos a cada 100 mil mulheres na região Sul, 7 a cada 100 mil na região Sudeste, 6 por 100 mil na região Centro-Oeste e 4 por 100 mil na região Nordeste, enquanto, na região Norte (2/100 mil), é o oitavo mais freqüente (INCA, 2011).

1.1.2 Patogenia

A causa de câncer de ovário é desconhecida, e não há nenhuma evidência de que um só agente é que está envolvido na sua etiologia. Entre os fatores de risco está a idade estima-se que em 90% dos casos ocorrem após aos 35 anos de idade, além disso, a infertilidade, nuliparidade, ou período interpartal prolongado são fatores independentes etiológicos de câncer de ovário. Um papel cancerígeno tem sido atribuído a determinados agentes ambientais, tais como talco perineal, através da exposição do epitélio do ovário, uma vez que pode penetrar para o interior da cavidade pélvica através do canal vaginal. A ovulação incessante, também lesiona o epitélio do ovário, conduzindo para uma transformação maligna das células. Na verdade, são as glândulas de inclusão epiteliais (GIE), que se constituem como invaginações cortical na superfície epitelial do ovário, só que perdem sua conexão com o mesmo, e esta seria a etiologia da maioria dos tumores císticos epiteliais do ovário (SCUCCES, 2010).

Existem duas grandes teorias que pretendem explicar a patogenia desta neoplasia (BARACAT; LIMA, 2005). A primeira diz que as neoplasias epiteliais comuns estão associadas a rompimento repetido da superfície epitelial resultante da ovulação cíclica (RUBIN; FARBER, 2002).

Fathalla (1971) foi o primeiro a propor a teoria de que podem ocorrer alterações genéticas na superfície epitelial do ovário em resposta a uma incessante ovulação por microtraumas ou injúria de repetição, tentando encontrar uma associação entre baixa paridade e carcinoma ovariano. Sugeriu que mitoses sucessivas poderiam causar mutações que por sua vez poderiam gerar carcinomas.

Casagrande et al. (1979), relacionou o risco de desenvolver carcinoma de ovário e o número de ovulações, entre menarca e menopausa, com o risco de desenvolvimento dessa neoplasia. Conforme esta proposta, os períodos de anovulação são considerados fatores de proteção.

Quanto maior for o período de permanência de anovulação, maior será a proteção do epitélio ovariano a processos carcinogênicos. Os períodos de anovulação correspondem a situações de gravidez, uso de

anticoncepcional oral, amamentação, pequeno período menstrual na vida reprodutiva, como menarca tardia e menopausa precoce (RISTOW et al., 2006).

Uma segunda teoria é a teoria das gonatropinas. “A teoria das gonadotrofinas foi estabelecida por Biskind e Biskind, sugerindo que a elevação das gonadotrofinas pode contribuir para o desenvolvimento dos tumores de ovário” (BISKIND; BISKIND, 1944 apud BLAAKAER et al, 1995). Cramer e Welch (1983) sintetizaram essas teorias em um modelo no quais inclusões císticas epiteliais recebem estimulações de altas taxas de gonadotrofinas e seus efeitos diretos e indiretos na esteroidogênese induzem carcinoma, possivelmente através de uma ação carcinogênica direta da mesma em combinação com elevados níveis de estrogénios. Altos níveis de hormônios esteróides (17 β estradiol, estrona, progesterona, androstenediona e testosterona) foram correlacionados com o tamanho e estágio do câncer de ovário, mas, não é elucidado se estes níveis estão envolvidos na origem, ou se são sintetizados novamente no tecido tumoral. Outra constatação revela níveis elevados de receptores de estrogénio e diminuem as concentrações de receptores de progesterona em tumores malignos do ovário. É provável que esta hipótese traz como provavelmente terem menor risco usuárias de contraceptivos orais, e múltiparas, de ter câncer de ovário (BALESTRINI; FEBRES, 2000).

Henderson et al. (1988) aventam a idéia de que as gonadotrofinas aumentam o nível de estrógenos promovendo carcinogênese.

1.1.3 Fatores Genéticos

Aproximadamente 5-10% dos cânceres epiteliais ovarianos resultam de predisposição genética (LYNCH et al., 1993).

O tipo histológico epitelial de neoplasia maligna ovariana pode estar relacionado à história familiar de carcinoma da mama, ovário ou ambos e nessas pacientes pode incidir em idade mais precoce do que em população geral. Essa síndrome familiar está relacionada à mutação em dois genes, o BRCA-1 e BRCA-2, localizados respectivamente nos cromossomos 17q e 13p, envolvidos no processo de reparo de DNA (CANNISTRA, 2004). A síndrome que pode estar associada ao aumento de risco de câncer de ovário hereditário é a síndrome de Lynch II, com mutação nos genes MSH2 ou MLH1, também relacionada a tumores de cólon não-poliposos e endométrio. A história positiva de câncer de ovário, em dois ou mais parentes de primeiro grau, aumenta significativamente o risco de câncer de ovário (MODAN et al., 2001).

A literatura discorre que aproximadamente 5% a 10% dos casos de carcinoma epitelial ovariano invasivo são hereditários, com presença da mutação em BRCA-1 e BRCA-2 (BENEDET et al., 2000; NAROD et al., 1998). Narod et al. (1998) em seu estudo caso-controle, com 207 casos de neoplasia ovariana hereditária e 161 controles, grupo composto por irmãs portadoras da mutação, concluíram que o uso de anticoncepcional oral pode diminuir o risco desse carcinoma, nesse grupo específico. Esses dados nos indicam que o uso de anticoncepcional oral, como prevenção dessa patologia, em mulheres portadoras dessa mutação, talvez seja prematuro, mas até o momento acredita-se que se trata de fator protetor.

1.1.4 Fatores Hormonais

Vários estudos afirmam que a terapia de reposição hormonal (TRH), utilizada para os sintomas da pós-menopausa, aumenta o risco de carcinoma ovariano (RIMAN et al., 2002; RODRIGUEZ et al., 2001; LACEY et al., 2002; ANDERSON et al., 2003).

Riman et al. (2002) relatam um aumento de 50% de risco de desenvolver carcinoma epitelial ovariano nas mulheres usuárias de TRH, sendo este aumento proporcional ao tempo de uso hormonal.

Rodriguez et al. (2001), analisando 211.581 mulheres na pós-menopausa, encontra em seus resultados um aumento das taxas de morte por câncer de ovário de 1.51 vezes (95%IC (intervalo de confiança), 1.16-1.96) nas pacientes usuárias de TRH em relação às não usuárias. O risco aumentaria com o tempo de uso. Os autores concluem: “o uso de estrogênio na pós-menopausa por dez anos ou mais, está associado com um aumento no risco de morte por câncer de ovário; o qual persiste por até 29 anos após a cessação do uso.”

Lacey et al. (2002) afirmam que o uso a curto prazo da reposição de progestina associada a estrogênio não aumentaria o risco para neoplasia ovariana, mas que a longo prazo, este necessitaria de mais estudos. Para estrogênio isolado, os autores confirmam os achados de outros estudos: O uso da reposição hormonal com estrogênio isolado, sem uso de progestágeno sabidamente, foi significativamente associada com câncer de ovário (RR= 2.6, IC 95%, 1.8-3.7). O risco relativo aumenta com a duração da reposição, sendo que por mais de 20 anos chega a 3.2 (95%, IC 95%, 1.7-5.7).

Os resultados de Riman et al (2002) assemelham-se aos dos estudos já citados. Para estes autores, não há aumento de risco com uso de terapia contínua combinada de estrogênios e progesterona (OR (odds

ratio) = 1.02, 95% IC = 0.73- 1.43). A terapia de reposição estrogênica isolada aumentaria o risco do carcinoma ovariano tanto comparando-se com mulheres que nunca utilizaram nenhum tipo de reposição hormonal (OR = 1.43, 95% CI = 1.02 to 2.00), quanto com aquelas em uso de terapia combinada. (OR = 1.54, 95% CI = 1.15 to 2.05). “Os riscos maiores são vistos nas pacientes onde o uso excede 10 anos.”

Segundo Anderson et al. (2003), a terapia de reposição combinada quando utilizada continuamente, aumenta o risco de neoplasia ovariana (Hazard ratio: 1.58, 95% IC, 0.77-3.24).

Com relação ao uso de anticoncepcionais, caso ocorrer por um longo período antes da menopausa pode prevenir até metade dos carcinomas de ovário (WHITTEMORE et al., 1988).

O uso de pílulas de estrogênio e progesterona de baixa dosagem tem uma redução estimada de risco de desenvolver câncer de ovário (OR = 0.5, 95% IC: 0.3, 0.6) idêntica às de alta dosagem (OR = 0.5, 95% IC: 0.3, 0.7) (Ness et al., 2000).

Bosetti et al. (2001) observaram que uma redução de risco foi encontrada nas mulheres que já usaram anticoncepcionais orais (ACO) comparados às que nunca utilizaram (OR 0.66, 95% IC 0.56–0.79). Uma redução ainda maior ocorreu nas mulheres que utilizam ACO por mais de 5 anos (OR 0.50, 95% CI 0.33–0.76) comparadas às que usaram por menos tempo.

1.1.5 Dieta

“Os fatores dietéticos podem ter um grande papel na carcinogênese ovariana, mas há muitas evidências conflitantes.” (VO; CARNEY, 2007).

Um estudo de casos-controles italiano, publicado em 2001, avaliou a dieta de um grande número de mulheres através de questionários. Achou-se um aumento do risco de desenvolver carcinoma ovariano com a ingestão de carne vermelha (OR de 1,53, IC de 95%). O consumo de peixe mostrou-se inversamente proporcional ao aparecimento do carcinoma (OR de 0,51, IC de 95%), assim como o de verduras cozidas (OR de 0,65, IC de 95%) (Bosetti et al, 2001). O estudo chinês de Zhang et al. (2004) confirmou o aumento de risco do carcinoma ovariano com ingestão de gordura (OR de 2,17, IC de 95%). Segundo estes autores as fibras, o caroteno e as vitaminas E e C demonstraram-se protetoras.

Outros autores discordam da associação da dieta com o câncer de ovário. (McCANN et al., 2001; MOMMERS et al., 2005). McCann et

al. (2001) afirmando em seus resultados: “comparadas com as mulheres no menor quartil de ingestão, mulheres no quartil mais alto de ingestão calórica diária têm um aumento estatisticamente não significativo de risco (OR=1,25, 95%, IC= 0.9-1.73).” O grande estudo holandês de Mommers et al. (2005) incluindo 62 mil mulheres concluiu que “não há uma associação significativa entre o consumo de frutas e vegetais e risco de carcinoma de ovário.”

Em outros estudos foram avaliados diversos alimentos como a dieta rica em carnes vermelhas e pobre em vegetais aumenta o risco de câncer de ovário. Assim, o consumo de vegetais, pode estar associado a efeitos benéficos para o câncer de ovário (SCHULTZ et al., 2004). Outros produtos como leite desnatado, cálcio e lactose a um decréscimo no risco de desenvolvimento de câncer ovariano (GOODMAN et al., 2002). Porém, algumas metanálises atuais não evidenciam associação entre ingestão diária de lactose no risco da neoplasia ovariana (LARSSON et al., 2006).

Vários estudos realizados afirmam que uma dieta pobre em vitaminas B6 e B12, folato, metionina e alta ingestão de álcool pode levar a carcinogênese, pois, uma dieta rica nestas vitaminas é eficaz contra o câncer. As alterações nos padrões de metilação dos genes e o baixo nível de síntese de nucleotídeos (unidades que formam o DNA) levam a carcinogênese. Sendo que a metilação do DNA consiste na adição do radical metil - (um átomo de carbono ligado a três átomos de hidrogênio (CH₃)) – aos genes. A metilação é necessária, pois, atua na manutenção, regulação e integridade do código genético. Sua falta ou excesso tem efeito cancerígeno. As vitaminas em níveis adequados mantêm os padrões da metilação. (HILLMAN; STEINBERG, 1982; GIOVANNUCCI et al., 1995; SELLERS et al., 2001; GIOVANNUCCI, 2002; La VECCHIA et al., 2002; LAJOUS et al., 2006).

Baixa ingestão destes nutrientes (folato, metionina, vitamina B6 e vitamina B12) tem sido associada com um risco aumentado de câncer do cólon, mama e endometrial. Estudos anteriores que examinaram a relação entre estes nutrientes e risco de câncer de ovário têm sido inconsistentes. Além disso, o álcool e metionina, podem influenciar os efeitos fisiológicos do folato. O álcool inibe a folato em vários níveis, incluindo a absorção intestinal, transporte para os tecidos, armazenamento e liberação pelo fígado, enquanto metionina contribui para a metilação de DNA (HILLMAN; STEINBERG, 1982; GIOVANNUCCI et al., 1995).

Foi investigada a associação desses nutrientes e álcool entre 1.910 mulheres com câncer de ovário e 1.989 controles de um estudo de

caso-controle realizado no leste de Massachusetts e Nova Hampshire em 1992-2008. A dieta foi avaliada através de um questionário de frequência alimentar. Os participantes foram convidados a recordar a dieta um ano antes do diagnóstico ou entrevista. Modelos de regressão logística foram utilizados para calcular OR e IC 95%. Foram analisadas as associações histológicas de câncer de ovário, utilizando regressão politômica. Observou-se uma associação inversa entre a dieta da vitamina B6 (covariável ajustado OR= 0.76 95%, IC 0.64-0.92; $p_{\text{trend}} = 0,002$) e consumo de metionina (covariável ajustado OR= 0,72, 95% IC 0.60-0.87, $p_{\text{trend}} < 0,001$) e o risco de câncer de ovário comparando maior a menor quartil. A associação com a dieta de vitamina B6 era mais forte para seroso borderline (covariável ajustado OR= 0.49, 95%, IC=0.32-0.77 $p_{\text{trend}} = 0,001$) e seroso invasivo (covariável ajustado OR= 0.74, 95%, IC 0.58-0.94 5; $p_{\text{trend}} = 0,012$) subtipos. Em conclusão, observou-se que a vitamina B6 e a metionina podem diminuir o risco de câncer do ovário e que a associação entre ácido fólico na dieta e câncer de ovário diferiu antes e após a suplementação com ácido fólico grão (Harris et al., 2012).

1.1.6 Tabaco

Embora dados iniciais sugiram que o fumo não foi associado com o risco de câncer de ovário, estudos recentes têm relatado positivas associações para cânceres do subtipo mucinoso (JORDAN et al., 2006).

Marchbanks et al. (2000) encontrou um OR de 2.9 para fumantes correntes com relação ao carcinoma mucinoso. Os outros subtipos não mostraram aumento do risco com o tabagismo. Da mesma maneira, a metanálise de Jordan et al. (2006) mostrou que houve duplicação do risco de câncer mucinoso de ovário nas fumantes comparados as não fumantes (RR 2.1, 95% IC 1.7-2.7). O câncer ovariano de células claras reduziu com o uso do tabaco (0.6, 95%CI 0.3–0.9), enquanto o risco dos carcinomas serosos (1.0, 95% IC 0.8–1.2) ou endometrióides (0.8, 95%CI 0.6–1.1) não se alterou.

Não está claro se o fumo é um fator de risco para o câncer do ovário epitelial, embora alguns estudos sugerem que ele pode estar associado com um risco aumentado de tumores mucinosos. Um dos estudos investigou o efeito do fumo e fumaça ambiental do tabaco no risco de câncer de ovário entre 434 mulheres com câncer de ovário epitelial primária, peritoneal, ou câncer de falópio com condições não-neoplásicas. Todos os participantes responderam a um questionário epidemiológico abrangente. Os resultados indicam que diminuição do

risco de câncer de ovário foi associado a um não-fumante exposto a fumaça ambiental do tabaco (odds ratio ajustada [ORa] 0,68 intervalo de confiança de 95% [IC] 0,46-0,99), um ex-fumante (ORa 0,76, 95% IC 0,53-1,10), ou um fumante atual (ORa 0,53, 95% IC 0,32-0,88). Um efeito protetor semelhante não foi observado para os fumantes com exposição moderada ou alta com base na intensidade do tabagismo, duração e exposição cumulativa, bem como para não fumantes expostos a fumaça ambiental do tabaco. Imunossupressão pela nicotina ou supra-regulação de enzimas que metabolizam substâncias cancerígenas podem ser responsáveis pelos os efeitos observados (BAKER et al., 2006).

1.1.7 Analgésicos e Anti-inflamatórios

Fatores que aumentam a inflamação têm sido relacionados como influentes no desenvolvimento de câncer de ovário, entretanto, esses fatores não foram efetivamente estudados (WU et al., 2009). Partindo desta premissa, vários estudos passaram a analisar anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como aspirina e acetaminofeno, buscando entender se estes alteram a resposta inflamatória do organismo (RISTOW et al., 2006).

Hannibal et al. (2008) em seu estudo de casos e controle , encontrou um aumento no risco de desenvolvimento de carcinoma epitelial ovariano com o uso de acetaminofeno e aspirina esporadicamente. Uma redução do risco foi observada entre os usuários de aspirina, que iniciaram o uso regular nos últimos cinco anos (OR 0,6; 95%, IC: 0,4; 1,0) ou haviam utilizado este medicamentos para prevenção da doença cardíaca (OR 0,7, 95% IC: 0,5, 1,0).

Vários estudos passaram a analisar a interferência dos AINEs na carcinogênese epitelial ovariana. Em um estudo eles relataram que usar a aspirina três ou mais vezes por semana por período de pelo menos 6 meses o OR foi de 0,60 (IC 95% 0,26-1,38) e o uso durante 5 anos o OR foi de 0,36 (IC 95% 0,11-1,18), assim sugerem que o uso regular de aspirina pode ser inversamente associado com o risco de câncer de ovário (AKHMEDKHANOV et al., 2001).

Em um estudo caso-controle, foram comparados uso de AINEs por 563 mulheres de leste de Massachusetts e New Hampshire, EUA, que foram acometidas por câncer epitelial de ovário com 523 mulheres da população geral. A OR de câncer de ovário para o uso da aspirina foi de 0,75 (IC 95% 0,52-1,10), que para o ibuprofeno foi de 1,03 (IC 0,64-1,64), e que para o paracetamol foi de 0,52 (0,31-0,86). Em relação à não utilização, menor o risco de câncer do ovário associado com

paracetamol era mais evidente para utilização numa base diária, 0,39 (IC 0,21-0,74), há mais de 10 anos de uso, 0,40 (IC 0,19-0,88), ou para mais do que 20 anos 0,45 (IC 0,20-0,99). Houve uma associação inversa estatisticamente significativa entre o uso de paracetamol e o risco de câncer de ovário. Encontraram uma associação preventiva, mas não significativa com o uso de aspirina e câncer de ovário e nenhuma evidência de proteção com o uso de ibuprofeno. Estudos experimentais em roedores demonstrando atrofia ovariana e uterina com doses elevadas de paracetamol e diminuição de formação de cistos ovarianos (CRAMER et al., 1998).

Entretanto, Wu et al. (2009) revelam outro resultado, contrariamente à hipótese de que o risco de câncer de ovário pode ser reduzido pelo uso de AINEs, o risco aumentou com o aumento da frequência (por 7 vezes / semana, RR 1,27, IC 95% 1,14-1,43) e anos de uso de AINEs (por cinco anos de uso, RR 1,25, 95% CI 1,10-1,42), o que foi consistente em todos os tipos de AINEs.

1.2 PAPILOMAVÍRUS HUMANO

O papilomavírus humano (HPV) pertence à família *Papillomaviridae*, são pequenos, epiteliotrópicos e têm cerca de 55 nm de diâmetro. Seu genoma é composto de 7200 a 8000 pares de base com peso molecular de $5,2 \times 10^6$ daltons. O HPV é formado por um capsídeo que possui 72 capsômeros de estruturas icosaédricas, sem envelope lipoprotéico e uma única molécula circular dupla de DNA (CASTRO et al., 2004).

O epitélio de alguns animais, dentre eles, répteis, pássaros e mamíferos, incluindo o ser humano são infectados pelo HPV (VILLIERS et al., 2004). Mais de 200 tipos de Papiloma Vírus tem sido descritos e se distinguem entre si na seqüência do DNA. Dentre os que acometem o ser humano, cerca de 100 tipos já foram descritos e cerca de 50 tipos que acometem a mucosa do aparelho genital já foram identificados e sequenciados (VILLIERS et al., 2004; BERNARD, 2005; NAKAGAWA et al., 2010).

A infecção pelo HPV acontece basicamente de forma sexual, tanto os homens como as mulheres estão envolvidos na cadeia epidemiológica da infecção e são capazes, ao mesmo tempo, de serem portadores assintomáticos, transmissores e vítimas da infecção pelo HPV. Neste sentido, os fatores de risco estão claramente associados com o comportamento sexual do indivíduo. Os mais importantes são: idade precoce no início das primeiras relações sexuais, número elevado de

parceiros sexuais ao longo da vida e contatos sexuais com indivíduos de alto risco (no caso dos homens, contato frequente com as mulheres que praticam prostituição; já no caso das mulheres, relação com homens com múltiplas parceiras sexuais) (CASTELLSAGUÉ, 2008).

O vírus HPV é categorizado como cutâneos ou mucosos, pois, pode infectar as células do epitélio basal da pele ou dos tecidos. Os cutâneos são epidermotrópicos e infectam principalmente a pele das mãos e dos pés e se manifestam formando as verrugas. O tipo mucoso infecta o revestimento da boca, garganta, trato respiratório ou epitélio ano-genital e manifesta-se através de condilomas planos e acuminados. A maior parte das infecções por HPV são benignas e elas desaparecem espontaneamente dentro de 1 a 5 anos (MÜNGER; HOWLEY, 2002; BURD, 2003; NAKAGAWA et al., 2010)

Aproximadamente 118 tipos de HPV foram completamente descritos e cerca de 100 tipos que acometem o ser humano já foram identificados (VILLIERS et al., 2004; NAKAGAWA et al., 2010). O vírus foi classificado em alto e baixo risco. Os de baixo risco são geralmente encontrados em condilomas vulvo-genitais e os de alto risco são associados ao câncer cervical. Foram classificados 15 tipos de vírus de alto risco, entre eles estão os tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, e 58, sendo que os tipos 26, 53 e 66 poderiam também ser considerados de provável alto risco. Os tipos de baixo risco são: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, e CP6108 – e os tipos 34, 57 e 83 – não foram detectados em nenhuma das amostras e foram, portanto, consideradas de risco indeterminado (MUÑOZ et al., 2003).

1.2.1 Papilomavírus Humano e Câncer de Ovário

O HPV desempenha um papel causal no câncer cervical, porém, a infecção pelo HPV é também encontrada em outras neoplasias do trato genital feminino, incluindo câncer de vulva, vagina, e perineo perineo (GUPTA et al., 1987; SHAH et al., 1996; DILLNER et al., 1997). No entanto, o papel da infecção por HPV no desenvolvimento de cânceres do trato genital superior, tal como o câncer de endométrio e câncer de ovário, ainda não está claro.

A prevalência de HPV no câncer de ovário é muito mais elevada do que nos tecidos ovarianos não-malignos, sugerindo que HPV possa desempenhar um importante papel no desenvolvimento de câncer de ovário (WU et al., 2003).

Estudos realizados em localidades variadas apresentaram resultados controversos (KAUFMAN et al., 1987; LEAKE et al., 1989;

BECKMANN et al., 1991; LAI et al., 1992; DUGGAN et al., 1995; RUNNEBAUM et al., 1995; SWORN et al., 1995; TROTTIER et al., 1995; ANWAR et al., 1996; KEDZIA et al., 1996; MAI et al., 1996; ZIMNA et al., 1997; MANOLITSAS et al., 1998; ANTTILA et al., 1999; CHEN et al., 1999; IP et al., 2002).

1.3 REVISÃO SISTEMÁTICA COM ENFOQUE DIAGNÓSTICO

As revisões sistemáticas (RS) têm por objetivo a identificação de estudos já concluídos sobre determinada questão de pesquisa para avaliar seus resultados através de cálculos estatísticos denominados de Metanálise (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011). A RS envolve a aplicação de estratégias científicas para sua elaboração através de métodos específicos sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar pesquisas relevantes bem como coletar e analisar dados de estudos incluídos na revisão, visando principalmente a limitar vieses por meio de resposta a uma pergunta específica que suscite controvérsia (EGGER et al., 2001). Além disso, estes achados representam importante contribuição científica, pois o resultado de estudos combinados possui grande poder estatístico (DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO; TAKAHASHI; BERTOLOZZI, 2011)

Testes diagnósticos são utilizados rotineiramente na medicina para rastreamento, diagnóstico e monitorização da progressão de uma doença. Informações diagnósticas são obtidas de diversas maneiras, incluindo história clínica, exame físico, análises bioquímicas, imagens e avaliações histológicas (SACKETT, 1969; SACKETT, 1978; SACKETT, 2002).

Estudos de RS com enfoque diagnóstico podem contribuir para avaliar o impacto de determinados testes diagnósticos e são essenciais para ajudar a escolher testes com ótima acurácia e que proporcionem apropriada interpretação dos resultados (DEEKS, 2001).

RSs com enfoque diagnóstico são realizadas pela mesma razão com que são feitas as revisões com enfoque de intervenção: para produzir estimativas baseadas nas melhores evidências no assunto e para avaliar a variação dos achados entre os artigos (IRWIG et al., 1995; VAMVAKAS, 1998).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Determinar a Prevalência de Papilomavirus Humano no Câncer de Ovário.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a Prevalência de Câncer de Ovário em diferentes países e continentes.
- Verificar a prevalência por período de publicação dos artigos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Foram pesquisados MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Central Register de estudos controlados, IBECs, BIOSIS, a Web of Science, SCOPUS, resumos de congressos e literatura cinza (Google Scholar, a Biblioteca Britânica) para artigos publicados entre janeiro de 1990 a março de 2012. Os bancos de dados foram pesquisados utilizando os seguintes termos (Medical Subject Headings (MeSH)) : “*Ovarian Neoplasm*”, “*Ovarian Lesions*” or “*Ovarian Masses*” and “*HPV*” or “*Human Papillomavirus*”. Este filtro sensível foi criado pela combinação de três filtros para os estudos através dos operadores booleanos “OR” e “AND”.

A busca foi limitada para estudos em humanos, mas, não houve restrições de língua. Três revisores (MIR, GDS e LRM) fizeram as avaliações de relevância preliminar. Itens potencialmente relevantes foram examinados por dois avaliadores mediante a obtenção de texto completo, cópias dos relatórios de estudo. Divergências entre revisores foram resolvidas pelo envolvimento de um quarto avaliador (PWS).

3.1.1 Estratégia de busca no MEDLINE (PubMed)

1. “comparative study” [all fields]
2. “evaluation studies” [all fields]
3. “follow up studies” [all fields]
4. “prospective studies” [all fields]
5. control* or prospective* or volunteer*
6. cohort studies [all fields]
7. “longitudinal studies” [TIABPTMH]
8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9. evaluation study” [all fields]
10. “follow up study”
11. “prospective study” [all fields]
12. “cohort study” [all fields]
13. “longitudinal study” [all fields]
14. cohort* AND trial* [all fields]
15. prospective* AND trial* [all fields]
16. longitudinal* AND trial* [all fields]
17. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15

18. \risk [all fields]
19. cross-sectional [all fields]
20. transversal [all fields]
21. #18 OR #19 OR #20
22. Animals
23. human NOT animals
24. #23 NOT #22
25. #8 OR #17 OR #21
26. Ovarian Neoplasms [mh]
27. ovar* [tw] AND neoplasm*[tw]
28. ovar*[tw] AND cancer*[tw]
29. ovar*[tw] AND tumour*[tw]
30. ovar*[tw] AND tumor* [tw]
31. Ovarian Cancer [mh]
32. #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31
33. HPV [mh]
34. papillomavirus [mh]
35. "Human papilloma vírus" [tw]
36. "papilloma virus" [mh]
37. "papilloma virus [tw]"
38. "Human papillomavirus" [tw]
39. #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38
40. #24 AND #25 AND #32 AND #39

3.1.2 Estratégia de busca no EMBASE

1. "comparative study"
2. "evaluation studies"
3. "follow up studies"
4. "prospective studies"
5. (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.
6. "cohort studies"
7. (Cohort).ti.ab.hw.sh
8. "longitudinal studies. (cohort\$ adj stud\$).ti.ab.hw.sh
9. (cohort\$ adj trial\$).ti.ab.hw.sh
10. (prospective\$ adj stud\$). ti.ab.hw.sh
11. (prospective\$ adj trial\$). ti.ab.hw.sh
12. (longitudinal\$ adj stud\$). ti.ab.hw.sh
13. (longitudinal\$ adj trial\$). ti.ab.hw.sh
14. Risk/
15. cross-sectional

16. (cross-sectional).ti.ab.hw.sh.
17. transversal
18. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
OR #17
19. nonhuman/
20. Animals/not human
21. #19 OR #20
22. #18 NOT #21
23. Ovarian Neoplasms[mh]
24. ovar* [tw] AND neoplasm*[tw]
25. ovar*[tw] AND cancer*[tw]
26. ovar*[tw] AND tumour*[tw]
27. #23 OR #24 OR #25 OR #26
28. HPV
29. "Human papilloma vírus" [tw]
30. #28 OR #29
31. #27 AND #30

3.1.3 Estratégia de busca na Cochrane Library e LILACS

1. ovarian câncer (and)
2. ovarian tumors (and)
3. human papillomavirus (and)

3.2 SELEÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos estudos caso-controle e estudos transversais, prospectivos ou retrospectivos, que avaliaram a prevalência de HPV em cânceres de ovário e fornecessem uma descrição clara da utilização de hibridização *In situ* (ISH), Southern blot (SBH) e Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Todos esses métodos foram incluídos na revisão sistemática na identificação do DNA do HPV em células do câncer de ovário. Além disso, os artigos incluídos continham informações sobre a prevalência de tipo específico de HPV em pacientes com câncer de ovário. As lesões ovarianas foram agrupadas como tumores ovarianos borderline ou invasivos e foram comparadas a lesões benignas do ovário. O desfecho primário foi a prevalência do DNA do HPV no câncer de ovário. O desfecho secundário foi o Odds Ratio (OR) de estudos caso-controle para identificar associação de HPV com câncer de ovário.

Os estudos foram avaliados independentemente por três pesquisadores (MIR, GDS, PWS). Os critérios de inclusão e exclusão finais foram definidos com base em uma lista de verificação de critérios de seleção. Desacordos sobre a inclusão ou exclusão do estudo foram inicialmente resolvidos por consenso, e quando o consenso não foi possível, as divergências foram resolvidas por um quinto revisor (BRS).

3.2.1 Abstração de dados

Três pesquisadores (GDS, MIR, PWS) extraíram independentemente os dados dos estudos primários sobre a prevalência de DNA do HPV em lesões ovarianas. A avaliação de artigos de língua inglesa foi realizada por dois pesquisadores (BRS, GDS), enquanto a avaliação de artigos não-ingleses foi realizada de forma independente por outro pesquisador (LRM), quando necessário. Qualquer desacordo foi resolvido por consenso.

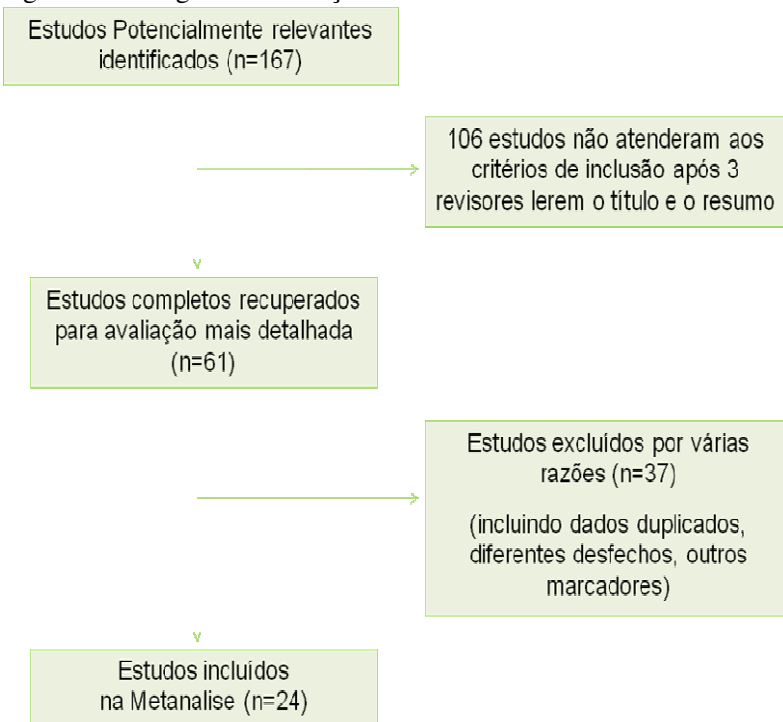
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Prevalências de HPV foram expressos como percentagens em todos os casos de detecção do DNA do HPV em cânceres de ovário. Foi realizado uma metanálise dos estudos de caso-controle utilizando-se com os modelos de efeitos aleatórios. A análise estatística foi realizada utilizando o software RevMan 5,0 (REVMAN, 2008). Os modelos de efeitos aleatórios usados para reunir os dados de caso-controle foram baseadas na Mantel-Haenszel, DerSimonian e métodos Laird.

4 RESULTADOS

Os processos de seleção dos estudos estão resumidos na Figura 1. No total, 24 publicações foram incluídas nesta metanálise (VILLIERS et al., 1986; LEAKE et al., 1989; MCLELLAN et al., 1990; BECKMANN et al., 1991; LAI et al., 1992; LAI et al., 1994; RUNNEBAUM et al., 1995; TROTTIER et al., 1995; ANWAR et al., 1996; ZIMNA et al., 1997; ANTTILA et al., 1999; CHEN et al., 1999; HISADA et al., 2001; IP et al., 2002; LI et al., 2002; WU et al., 2003; YANG et al., 2003; KUSCU et al., 2005; QUIRK et al., 2006; ATALAY et al., 2007; GIORDANO et al., 2008; IDAHL et al. 2010; BILYK et al., 2011; SHANMUGHAPRIYA et al., 2012) . Estudos de onze países em três continentes continham dados sobre HPV e câncer de ovário.

Figura 1- Fluxograma da seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pelo autor

Um estudo realizado por Kaufman et al. (1987) foi excluído, pois seus primeiros resultados mostraram a presença de HPV-6, em 10 de 12 casos de câncer de ovário, utilizando hibridação *in situ*. No entanto, os autores não conseguiram reproduzir os resultados de uma análise posterior e se retrataram do primeiro paper, suspeitando de contaminação (KAUFMAN et al.,1990).

Foram incluídos 889 casos de câncer de ovário, no total, e a maior parte dos casos, vieram da Ásia (45.1%) (Tabela 1). A prevalência de HPV média nos casos de câncer de ovário estudados foi de 17,5% (95% IC 15.0-20.0), variando de 0% a 66,7% de acordo com a região.

A prevalência de HPV foi menor na Europa em 4.0% (95% CI, 1.7-6.3), seguida pela América do Norte em 9.0% (95% CI, 5.1-12.9), e maior na Ásia em 31.4% (IC 95% , 26.9-35.9) (Tabela 1).

No período do calendário publicação, a prevalência do HPV foi o mais alto (33.7%, IC 95% = 28.5-39.3) para estudos publicados entre 2006 e 2012 (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição de prevalência do DNA do HPV no câncer de ovário por região e período de publicação de calendário de estudos incluídos

Região	Nº Estudos Incluídos	Países Representantes	Nº Câncer de Ovário	%	Prevalência % (95% IC %)	OR	Métodos de Detecção
Total			889	100.0	156/889=17.5 (15.0-20.0)		
Asia	10	China (6), Turkey(2), Japan(1), India(1)	401	45.1	126/401=31.4 (26.9-35.9)	2.48 (95% IC, 0.64-9.57).	2 SBH 6 PCR 2 ISH
Europa	6	Germany(2), Finland(1), Poland (1), Sweden(1), Italy(1)	277	31.2	11/277=4.0 (1.7-6.3)		1 SBH 5 PCR
America do Norte	8	USA(6),Canada (1)	211	23.7	19/211=9.0 (5.1-12.9)		1 SBH 7 PCR
Período de publicação							

de calendário							
1986– 1999	12	USA(4), China(2), Japan(1),Germany(2),Poland(1), Finland(1),Canada (1)	291	32.7	23/291=7.9 (4.8-11.0)		2 SBH 10 PCR
2000– 2005	7	USA(2),China(4), Turkey(1)	298	33.6	101/298= 33.9 (28.5-39.3)		5 PCR 2 ISH
2006- 2012	5	Sweden(1),USA(1), India(1), Turkey(1), Italy(1)	300	33.7	32/300=10.7 (7.2-14.2)		5 PCR

Fonte: Southern blot hibridization (SBH), Polymerase chain reaction (PCR), In situ Hibridization (ISH)

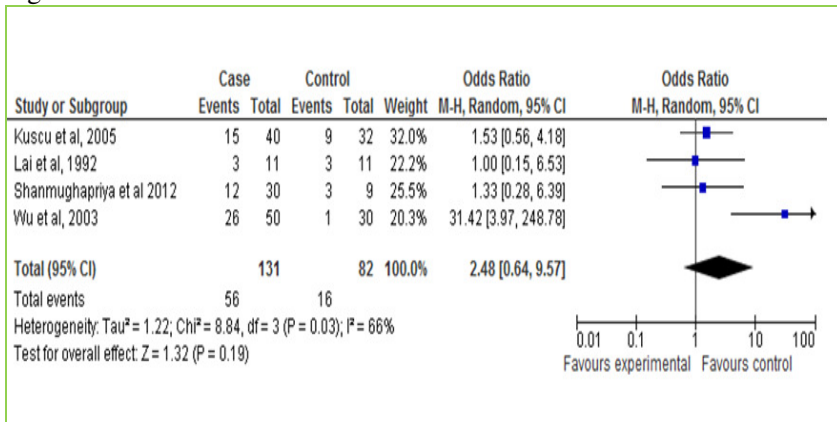
Quatro tipos de HPV foram encontrados: HPV 6, 16, 18 e 33. O HPV 16 foi o tipo mais comum, com uma prevalência de 39.7% (IC 95%, 28.1-51.3), seguido pelo HPV 18 (12.2%, IC 95% = 1.8-22.6.) Entre os 156 casos de DNA do HPV positivo encontrados em nosso estudo, 65 (41.6%) não especificaram o tipo de HPV.

O HPV não foi detectado em 4 dos 6 estudos provenientes da Europa (LEAKE et al., 1989; RUNNEBAUM et al., 1995; HISADA et al., 2001; QUIRK et al., 2006), em 6 de 8 da América do Norte (LEAKE et al., 1989; MCLELLAN et al., 1990; BECKMANN et al., 1991; TROTTIER et al., 1995; CHEN et al., 1999 ; QUIRK et al., 2006) e 1 a partir de 10 de Ásia (Japão) (ANWAR et al., 1996).

Entre os casos de cânceres de ovário com DNA do HPV positivos (156), os tipos histológicos foram de 45 serosos, 15 mucinosos, 12 limítrofes, 6 endometrioides, 6 indiferenciados, 2 mistos, e 2 de células claras. Demais estudos não relacionaram os tipos histológicos de câncer de ovário.

Em apenas quatro dos estudos de caso-controle da Ásia (LAI et al., 1994; WU et al., 2003; KUSCU et al., 2005; SHANMUGHAPRIYA et al., 2012) foi possível estimar o OR, com 131 casos e 82 controles. Estes estudos mostraram um OR = 2,48 (IC 95% 0,64-9,57; $X^2 = 8,84$, $p = 0,03$, $I^2 = 66\%$) (Figura 2). Em outros continentes, o OR não pode ser estimado, pois não encontramos estudos caso-controle, ou os estudos continham duas células com valor 0 (zero).

Figura 2 - Gráfico de Floresta mostrando OR dos casos versus controle.



Fonte: Elaborado pelo autor

Nós encontramos evidências de heterogeneidade entre os estudos (ano, localização, métodos e tipo de HPV). Os estudos foram agrupados usando um DerSimonian-Laird modelo de efeito aleatório.

5 DISCUSSÃO

O câncer de ovário mata mais de 125 mil mulheres em todo o mundo cada ano e mata mais mulheres do que todos os outros cânceres ginecológicos combinados. Nos EUA mais de 15.000 mulheres morrem a cada ano como devido ao câncer de ovário (GREENLEE et al., 2010).

Quando a detecção do câncer de ovário é realizada nas fases iniciais (I / II) apresenta uma taxa de sobrevivência de mais de 90%, mas apenas cerca de 20% de todos os casos notificados são capturados nas fases iniciais. A taxa de sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 11% quando detectado nos estágios avançados (III / IV) (Jemal et al., 2006). A estratégia de triagem para câncer de ovário são exames pélvicos anuais, ultrassom transvaginal e dosagens seriadas do biomarcador CA-125, que foram incluídos na população de alto risco, mas com pouco sucesso. O CA-125 apresenta uma sensibilidade inferior a 60%, no início da doença (WILDER et al., 2003; JACOBS; MENON, 2004;).

Embora o câncer de ovário tenha sido chamado de "assassino silencioso", mais de 80% dos pacientes têm sintomas, mesmo quando a doença ainda é limitada aos ovários (GOFF et al., 2000). Estes sintomas são, no entanto, confundidos com muitos outros de outros aparelhos como gastrointestinal e urogenital.

Microorganismos causadores de doença inflamatória crônica tornaram-se cada vez mais investigados na última década, como possíveis fatores de risco/promotores de cânceres (IDAHL et al., 2010).

A célula de origem do câncer de ovário e os mecanismos pelos quais se desenvolve têm sido há muito debatido. A opinião tradicional da carcinogênese tem sido que os vários tumores diferentes são todos derivados a partir do epitélio da superfície do ovário (mesotélio) e que as mudanças subsequentes metaplásicas levam ao desenvolvimento de diferentes tipos de células (seroso, endometriode, de células claras, mucinoso e de células de transição (Brenner) que morfológicamente se assemelham a epitélio da trompa de Falópio, do endométrio, do trato gastrointestinal ou endocérvice e bexiga urinária, respectivamente. O ovário normal, no entanto, não tem componentes que se assemelham a esses tumores. Além disso, os tubos de endométrio, colo uterino e de Falópio são derivados dos ductos de Müller enquanto que os ovários se desenvolvem a partir do epitélio mesodérmica na crista urogenital separado dos ductos de Müller. Portanto, uma teoria alternativa propõe que os tumores com um fenótipo mülleriano são derivados de tecido do tipo mülleriano não mesothelium (DUBEAU, 2008).

Múltiplas anomalias genéticas têm sido detectadas em cânceres de ovário de indivíduos. Evidências para instabilidade genética são fornecidas pela observação de múltiplas alterações usando hibridização genômica comparativa, particularmente em cânceres que têm um estágio avançado (IWABUCHI et al., 1995). Apenas 10-15% dos cânceres de ovário estão associadas a mutações da linha germinativa do gene BRCA1, BRCA2 (RISCH, et al., 2006).

A fonte de dano genético permanece incerto. Carcinógenos químicos com potencial mutagênico em geral não têm sido associados a risco de câncer de ovário, embora a exposição à inflamação crônica produzido por talco tem sido citado como um fator de risco em alguns estudos (CRAMER et al 1990; MUSCAT; HUNCHAREK, 2005)

Na década de 1970, foi sugerido a teoria da incidência crescente de câncer de ovário, como um resultado de um aumento da exposição dos ovários á agentes cancerígenos que são transportados a cavidade peritoneal pelas trompas de falópio (WOODRUFF, 1979). O efeito protetor de laqueadura mais tarde foi demonstrado em vários estudos caso-controle em 1980 (MORI et al., 1984; HARTGE et al., 1988; WHITTEMORE et al, 1988).

Evidências sugerem que o câncer epitelial de ovário é um grupo heterogêneo de neoplasias que são divididos em subgrupos histológicos: mucinoso, seroso, celular, endometrióide, células claras, Brenner, e carcinomas indiferenciado (SHIH; KURMAN; 2004). Estudos moleculares revelam marcada heterogeneidade genética de acordo com estes tipos de células tumorais, e por conseguinte, diferentes tipos histológicos podem conter diferentes alterações nas proteínas reguladoras do ciclo celular (NICOSIA et al., 2003).

Revisão sistemática realizada em 2012 mostrou que a Laqueadura tubária é fator de proteção para câncer de ovário (RICE et al., 2012) Esse dado é importante para corroborar com uma possível etiologia de algum fator de risco ascendente que seria a hipótese do HPV.

O HPV é a principal causa de doenças pré-invasivas e invasivas do trato genital inferior. Sendo que quase todos os casos de câncer de células escamosas do colo do útero estão associados com este vírus (WALBOOMERS et al.,1999). Estimativas atuais da prevalência mundial de HPV indicam que aproximadamente 10% da população de mulheres no geral irão abrigar a infecção pelo HPV cervical em um determinado momento (SANJOSÉ et al., 2007).

O HPV é uma causa necessária, mas, não suficiente para o desenvolvimento do câncer de colo uterino (KREIMER et al., 2005) Esta infecção é adicionalmente detectada em outros cânceres da parte

inferior do trato genital feminino, incluindo câncer da vulva, vagina e perineo (GUPTA et al., 1987).

O envolvimento de infecção por HPV em câncer epitelial de ovário tem sido investigado pelos pesquisadores. Estudos em diferentes áreas geográficas, encontraram dados controversos (KAUFMAN et al., 1987; LEAKE et al., 1989; BECKMANN et al., 1991; LAI et al., 1992). O nosso estudo demonstrou que o HPV-16 foi encontrado em uma série de carcinomas ovarianos principalmente em mulheres chinesas.

As diferenças dos resultados de diferentes estudos podem ser devido a várias razões que podem contribuir para a variabilidade da detecção do HPV em tumores de ovário. Estes fatores incluem: (1) existentes variações geográficas do hospedeiro e genética do patógeno, (2) diferenças de especificidade e sensibilidade de métodos de detecção de HPV utilizados em diferentes laboratórios, (3) e diferenças importantes na característica do tumor do material analisado, incluindo idade do paciente e os diversos tipos histológicos de tumores (por exemplo, mucinoso, seroso, endometrióide) que são coletados; (4) se HPVs oncogênicos estavam envolvidos na formação inicial transformação da célula epitelial do ovário, DNA viral sequências podem ficar episomal (IP et al., 2002; WU et al., 2003; YANG et al., 2003).

A heterogeneidade geográfica pode ser parcialmente explicada por diferenças regionais na distribuição de outros fatores de risco que outras infecções por HPV, por exemplo, o uso de tabaco que continua sendo a principal causa de câncer em todo mundo. Assim como também as diferenças econômicas e culturais podem explicar a heterogeneidade geográfica do HPV.

Para entender-se o mecanismo de ação do HPV na oncogênese precisa-se entender o que ocorre no ciclo celular. Basicamente o ciclo celular é o programa para o crescimento e divisão (proliferação) celular, composto de 4 estágios: G1 (e G0), S, G2 e M. Na fase G1 (*Gap 1*= interfase) a célula aumenta de tamanho e produz enzimas necessárias para a produção de DNA, outras proteínas e RNA preparam-se para copiar seu DNA. Durante a fase S (síntese), a célula replica seu DNA. Durante a fase G2 (*Gap 2*), a célula novamente cresce e sintetiza proteínas permitindo a ela o processo de divisão. Durante a fase M (mitose), a célula-mãe, aumentada, divide-se ao meio, originando duas células filhas, com o mesmo número de cromossomos, entrando na fase G1 ou podem tornar-se quiescentes, entrando em G0 (repouso) (NURSE, 1994; LEWIN, 1997).

Se esses processos não forem controlados, as células irão dividir-se continuamente. Existe uma série de proteínas que regulam e controlam o ciclo celular. O gene supressor de tumor p53 codifica uma proteína que é essencial para o controle do ciclo celular. A proteína p53 atua no ciclo celular nos pontos de controle G1 / S e G2 / M, levando a uma parada nesses pontos e permitindo o reparo de danos no DNA. Dessa forma é evitada a replicação de DNA, contendo alterações genéticas. A parada no ciclo celular em G1, após a ativação da p53, envolve a transcrição do gene codificante da proteína p21/WAF inibidora de cinases dependentes de ciclinas (CDKs) (KASTAN; BARTEC, 2004). O outro gene supressor de tumor é o pRb. A proteína P16 é uma proteína supressora de tumores que inibe as CDKs 4 e 6, que regulam o ponto de controle G1 do ciclo celular. As CDKs fosforilam a proteína Rb, provocando alteração estrutural que leva à liberação da Rb do complexo E2F. O efeito imediato da indução da p21 é a inibição da atividade da proteína do retinoblastoma (pRb). A pRb na fase G1 encontra-se hipofosforilada e ligada a fatores de transcrição da família E2F. Quando a pRb é fosforilada por cinases, dependente de ciclinas, tais fatores são liberados, resultando na transcrição de genes da fase S do ciclo celular. Nessa via, a p21 inibe o complexo de CDKs, resultando no acúmulo de pRb hipofosforilada, complexada a E2F, parando o ciclo celular em G1. Essa parada é de fundamental importância para permitir o reparo do DNA danificado antes que ocorra sua duplicação na fase S. Mutações na p53 podem levar à carcinogênese (KASTAN; BARTEC, 2004).

A mutação ou perda da função de p53 tem sido frequentemente detectada em câncer de ovário. De acordo com esses estudos 72,5% de câncer de ovário foram positivo para p53 (CROOK et al., 1992; KMET et al., 2003; KUSCU et al., 2005). O p53 é um gene supressor tumoral localizado no cromossomo 17p13 e aproximadamente 50% de todos os tumores humanos contém mutação neste gene. O papel do HPV na transformação celular está associada com a perda da função normal do gene supressor tumoral p53 depois da inativação das proteínas virais E6 e E7, respectivamente (DYSON et al., 1989; SCHEFFNER et al., 1990). A super expressão de p53 é considerada principalmente para representar a forma de mutação que é incapaz de regular o ciclo da célula e a apoptose. O aumento da porcentagem de imunoreatividade de p53 em tecidos de câncer de ovário indicam anormal função de p53 (KMET et al., 2003; KUSCU et al., 2005).

Outros estudos apresentam uma correlação positiva entre HPV e a super-expressão de p53. Pois, é possível que a super-expressão de p53

pode ser a verdadeira formação complexa com a proteína E6 aumentando o risco de HPV baseado na correlação positiva observada entre o estado de HPV e expressão de p53 (PESTELL et al., 2000; WU et al., 2003; KUSCU et al., 2005).

As técnicas de amplificação do DNA por PCR tem comprovado ser uma ferramenta extremamente poderosa na análise de genes, assim como estudos da ISH mostrou ser obrigatório para estabelecer os locais de moléculas de DNA e RNA nos tecidos cancerígenos (MULLIS; FALOONA, 1987; PAO et al., 1991).

A presença do HPV tipo 16 e 18 foram determinadas por PCR no tecido de carcinoma de ovário e endométrio. As sequencias de DNA HPV-16 foram detectadas em 50% (9/18) dos carcinomas de ovário e em 44% (8/18) dos carcinomas de endométrio. Já as sequencias de DNA HPV 18 em 16,7% (3/18) de ambos os carcinomas de ovário e endométrio. Os resultados sugerem que o DNA HPV pode ser detectado em carcinomas ovarianos embora seu significado biológico permaneça por esclarecer (LAI et al., 1994).

Muitos diferentes mecanismos pelos quais o vírus atinge os órgãos genitais foram postulados. Primeiro o endométrio e trompas de falópio são uma continuação anatômica das glândulas endocervicais anatomicamente, e a infecção podem disseminar-se por esta via. Segundo, as células de esperma podem ser responsáveis pela transmissão de HPV, e, pois contêm o vírus de DNA HPV e podem transmitir estas estruturas nucleares para as células do sistema reprodutor durante a passagem a partir do canal endocervical. Após a ovulação, ambos os vírus livres e espermatozoides atingem o córtex ovariano e iniciam a infecção (ANDERSON et al., 1987; CHAN et al., 1996).

Lai et al.,(1992) sugerem que existem três principais rotas de infecção por HPV do trato genital feminino: superfície, translinfática e hematogênica. O vírus pode ser transportados por partículas livres ou carregados por linfócitos. As partículas de vírus podem ser carregadas por linfócitos especiais onde há necrose do tecido ou inflamação crônica.

Nós mostramos que 17,5% dos casos de câncer de ovário relataram infecção pelo HPV. A prevalência de HPV foi maior na Ásia, 31,4%. No presente estudo, 7,9% dos casos de câncer de ovário foram positivos para o HPV entre o período de 1986 a 1999, seguidos por um aumento na positividade entre 2000 e 2005 e uma diminuição a partir de 2006. A maior prevalência foi entre 2000 e 2005, o que pode ser

explicado pela inclusão de quatro estudos da China neste período (IP et al., 2002; LI et al., 2002; WU et al., 2003; YANG et al., 2003).

O OR indica na direção de um fator de risco de (2,48), embora o intervalo de confiança não tenha sido significativo. Esta falta de significado poderia ser explicada pela heterogeneidade dos estudos, os diferentes métodos de detecção do HPV (PCR-Reação em cadeia polimerase; ISH -Hibridização in situ; SBH- Hibridação por Southern blot), o pequeno número de artigos incluídos ou diferenças entre países.

O papel da infecção por HPV no desenvolvimento de cânceres do trato genital superior é pouco clara. Os dados sobre a detecção do DNA do HPV em cânceres de ovário são controversos, e a maioria dos estudos não conseguiram identificar o HPV em tecidos ovarianos tumorais (VILLIERS et al., 1986; LEAKE et al., 1989; MCLELLAN et al., 1990; BECKMANN et al., 1991; RUNNEBAUM et al., 1995; TROTTIER et al., 1995; ANTTILA et al., 1999; CHEN et al., 1999; QUIRK et al., 2006; IDAHL et al. 2010). O primeiro relatório sobre a infecção por HPV em cânceres de ovário, foi publicado em 1987 (KAUFMAN et al., 1990), embora os mesmos autores tenham retraído seus resultados, um ano depois, afirmando que eles estavam em erro (KAUFMAN et al., 1990). Outros estudos mostraram que o DNA de HPV foi encontrado em número substancial de casos de câncer do ovário (LAI et al., 1992; LAI et al., 1994; ANWAR et al., 1996; ZIMNA et al., 1997; HISADA et al., 2001; IP et al., 2002; LI et al., 2002; WU et al., 2003; YANG et al., 2003; KUSCU et al., 2005; ATALAY et al., 2007; GIORDANO et al., 2008; IDAHL et al. 2010; BILYK et al., 2011; SHANMUGHAPRIYA et al., 2012).

Dos 14 relatos positivos de HPV e câncer de ovário seis eram de mulheres chinesas (LAI et al., 1992; LAI et al., 1994; IP et al., 2002; LI et al., 2002; WU et al., 2003; YANG et al., 2003). Casos negativos foram encontrados principalmente em pacientes europeus, com uma prevalência de HPV de 4,0% (VILLIERS et al., 1986; RUNNEBAUM et al., 1995; ANTTILA et al., 1999; IDAHL et al. 2010; BILYK et al., 2011; SHANMUGHAPRIYA et al., 2012). Esses dados confirmam a hipótese de Wu et al. (2003) que a genética desempenha um papel importante na susceptibilidade à infecção por HPV.

Variantes do DNA do HPV em diferentes regiões geográficas podem ainda determinar a associação entre o HPV e o risco de câncer de ovário. A distribuição de variantes de HPV variou por área geográfica, sugerindo que o vírus e o hospedeiro co-evoluíram ao longo do tempo (GUPTA et al., 1987; HO et al., 1993; STEWART et al., 1996;

YAMADA et al., 1997; HILDESHEIM; WANG 2002; ONG et al., 2009).

Os mecanismos pelos quais o HPV afeta a genitália superior não são claros. O endométrio e trompas de falópio são uma continuação anatômica das glândulas endocervicais, e a infecção pode se disseminar por esta via. Além disso, as células de esperma podem ser responsáveis pela transmissão de HPV, e podem conter vírus durante a passagem a partir do canal endocervical (ANDERSON et al., 1987; CHAN et al., 1996).

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo é a primeira revisão sistemática para explorar a prevalência da infecção por HPV no câncer de ovário em três continentes e, no ano calendário de publicação. Nosso estudo demonstrou uma alta prevalência de DNA do HPV positivo em casos de câncer de ovário.

Os estudos de mulheres chinesas tiveram uma tendência maior em encontrar DNA do HPV positivo em cânceres de ovário, porém nos estudos de caso- controles em que foram aplicados a metanálise o resultado final não foi significativo.

Uma possível limitação do artigo pode ser expressa pelo fato de que os estudos não dividiam em tipos histológicos e em estágio da doença e também porque a maioria foram estudos de casos e não de caso-controle dificultando assim uma análise mais apurada da associação do vírus como fator de risco do câncer ovariano.

O papel do HPV no câncer de ovário permanece inconclusivo. Faz-se necessária a elaboração de novos estudos, para que esta pergunta encontre uma resposta efetiva.

REFERÊNCIAS

- AKHMEDKHANOV, A. et al. Aspirin and epithelial ovarian cancer. **Prev Med.**, v. 33, n. 6), p. 682-687, 2001.
- ANDERSON, L. L. et al. Detection of human papillomavirus type 16 DNA in peritoneal washings from patients with cervical carcinoma. **J Infect Dis.**, v. 155, n. 6, p. 1349, 1987.
- ANDERSON, G. L. et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. **JAMA**, v. 290, n. 13, p. 1739-1748, 2003.
- ANTTILA, M. et al. Failure to demonstrate human papillomavirus DNA in epithelial ovarian cancer by general primer PCR. **Gynecol Oncol.**, v. 72, n. 3, p. 337-341, 1999.
- ANWAR, K. et al. Infection of human papillomavirus (HPV) and p53 over-expression in human female genital tract carcinoma. **J Pak Med. Assoc.**, v. 46, n. 10, p. 220-224, 1996.
- ATALAY, F. et al. Detection of human papillomavirus DNA and genotyping in patients with epithelial ovarian carcinoma. **J Obstet Gynaecol Res**, v. 33, n. 6, p. 823-828, 2007.
- BAKER, J. A. et al. Active and passive smoking and risk of ovarian cancer. **Int J Gynecol Cancer.**, supl. 1, p. 211-218, 2006.
- BALESTRINI, F. F.; FEBRES, C. Efectos benéficos no anticonceptivos a corto y largo plazo de los anticonceptivos orales. **Rev Obstet Ginecol Venez.**, v. 60, n. 3, p. 145-147, 2000.
- BARACAT, E. C.; LIMA, G. R. **Guia de ginecologia**. São Paulo: Manole; 2005.
- BECKMANN, A. M. et al. Genital-type human papillomavirus infection is not associated with surface epithelial ovarian carcinoma. **Gynecol Oncol.**, v. 43, n. 3, p. 247-251, 1991.

- BENEDET, H, et al. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. **Int. J Gynecol. Obstet.**, v. 70, p. 207-212, 2000.
- BERNARD, H. U. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. **J Clin Virol.**, v. 32, supl 1, S1-6, 2005.
- BILYK, O. O.; PANDE, N. T.; BUCHYNSKA, L. G. Analysis of p53, p16 (INK4a), pRb and Cyclin D1 expression and human papillomavirus in primary ovarian serous carcinomas. **Exp. Oncol.**, v. 33, n. 6, p. 150-156, 2011.
- BLAAKAER, J. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist suppression of ovarian tumorigenesis in mice of the Wx/Wv genotype. **Biol. Reprod.**, v. 53, n. 4, p. 775-779, 1995.
- BONAZZA, K. Z. **Comparação dos resultados anatomopatológicos às densidades tomográficas de tumores ovarianos em mulheres submetidas ao tratamento cirúrgico na região de Criciúma, SC, entre maio de 2007 a maio de 2008.** 2008. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Medicina) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2008.
- BOSETTI, C. et al. Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. **Int. J Cancer**, v. 93, n. 6, p. 911-915, 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional Do Câncer. **Estimativa da incidência do câncer no Brasil: 1999.** Rio de Janeiro: INCA, 1999.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional Do Câncer. **Estimativas 2012: incidência de câncer no Brasil.** Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2011.
- BRUMINI, R. et al. **Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-80.** Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 1982. p. 278-347.
- BURD, E. M. Human papillomavirus and cervical cancer. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2003.

CANNISTRA, S. A. Cancer of the ovary. **N Engl. J Med.**, v. 351, p. 2519-2529, 2004.

CASAGRANDE, J. T. et al. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. **Lancet.**, v. 2, n. 8135, p. 170-173, 1979.

CASTELLSAGUÉ, X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, v. 110, n. 3, supl 2, S4-7, 2008.

CASTRO, T. M. P. G. et al. Manifestações orais associadas ao papilomavírus humano (HPV) conceitos atuais. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v. 70, n. 4, p. 546-550, 2004.

CHAN, P. J. et al. Evidence for ease of transmission of human papillomavirus DNA from sperm to cells of the uterus and embryo. **J. Assist. Reprod. Genet.**, v. 13, n. 6, p. 516-519, 1996.

CHAN, J. K. et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. **Obstet. Gynecol.**, v. 108, n. 3, p. 521-528, 2006.

CHEN, T. R. et al. Absence of human papillomavirus E6-E7 transforming genes from HPV 16 and 18 in malignant ovarian carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, v.72, n. 2, p. 180-182, 1999.

COLOMBO, N. et al. Ovarian cancer. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, v. 60, n. 2, p. p. 159-179, 2006.

CRAMER, D. W.; WELCH, W. R. Determinants of ovarian cancer risk II: inferences regarding pathogenesis. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 71, p. 717-712, 1983.

CRAMER, D. W. et al. Over-the-counter analgesics and risk of ovarian cancer. **Lancet.**, v. 351, n. 9096, p. 104-107, 1998.

CRAMER, D. W. et al. Genital talc exposure and risk of ovarian cancer. **Int. J. Cancer.**, v. 81, n. 3, p. 351-356, 1999.

CROOK, T. et al. Clonal p53 mutation in primary cervical cancer: association with human-papillomavirus-negative tumours. **Lancet.**, v. 339, n. 8801, p. 1070-1073, 1992.

DEEKS, J. J. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. In: EGGER, M; SMIT, D. G.; ALTMAN, D. G. (Ed.). **Systematic reviews in health care** - Meta-analysis in context. London: BMJ Publishing Group; 2001. p. 248-282.

DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M. C.; TAKAHASHI, R. F.; BERTOLOZZI, M. R. Revisão sistemática: noções gerais. **Rev. esc. enferm.**, v. 45, n. 5, p. 1260-1266, 2011.

DERCHAIN, S. F.; DUARTE-FRANCO, E.; SARIAN, L. O. Current situation and new perspectives on the early diagnosis of ovarian cancer. **Ver. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 31, n. 4, p. 159-163, 2009.

DILLNER, J. et al. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus infection as a risk factor for invasive cervical cancer. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 89, n. 17, p. 1293-1299, 1997.

DORUM, A. et al. Prevalence and histologic diagnosis of adnexal cysts in postmenopausal women: an autopsy study. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 192, n. 1, p. 48-54, 2005.

DUBEAU, L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. **Lancet Oncol.**, vv. 9, n. 12, p. 1191-1197, 2008.

DUGGAN, M. A, et al. Uterine atypical polypoid adenomyoma and ovarian endometrioid carcinoma: metastatic disease or dual primaries? **Int. J. Gynecol. Pathol.**, v. 14, n. 1, p. 81-86, 1995.

DYSON, N. et al. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. **Science.**, v. 243, n. 4893, p. 934-937, 1989.

EGGER, M.; SMITH, G. D.; SCHNEIDER, M. Systematic reviews of observational studies. In: _____. **Systematic reviews in Health Care** – Meta-analysis in context. London: BMJ, 2001, p. 211-227.

FATHALLA, M. F. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? **Lancet.**, v. 2, n. 7716, p. 163, 1971.

GIORDANO, G. et al. Melpignano M. Role of human papillomavirus in the development of epithelial ovarian neoplasms in Italian women. **J. Obstet. Gynaecol. Res.**, v. 34, n. , p. 210-217, 2008.

GIOVANNUCCI, E. et al. Alcohol, lowmethionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 87, n. 4, p. 265-273, 1995.

GIOVANNUCCI, E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. **J. Nutr.**, v. 132, p. 2350S–2355S, 2002, suppl. 8

GOODMAN, M. T. et al. Association of dairy products, lactose, and calcium with the risk of ovarian cancer. **Am. J. Epidemiol.**, v. 156, n. 2, p. 148-157, 2002.

GOFF, B. A. et al. Ovarian carcinoma diagnosis. **Cancer.**, v. 89, n. 10, p. 2068-2075, 2000.

GREENLEE, R. T. Cancer statistics, 2000. **CA Cancer J Clin.** v. 50, n. 1, p. 7-33, 2010.

GUPTA, J. et al. Association of human papillomavirus type 16 with neoplastic lesions of the vulva and other genital sites by in situ hybridization. **Am. J. Pathol.**, v. 127, n. 2, p. 206-215, 1987.

HANNIBAL, C. G. et al. Analgesic drug use and risk of epithelial ovarian cancer. **Am. J. Epidemiol.**, v. 167, n. 12, p. 1430-1437, 2008.

HARRIS, H. R. et al. Folate, vitamin B (6) ,vitamin B(12), methionine and alcohol intake in relation to ovarian cancer risk. **Int. J. Cancer.** v. 131, n. 4, p. 518-529, 2012.

HARTGE, P. et al. Menopause and ovarian cancer. **Am. J. Epidemiol.**, v. 127, n. 5, p. 990-998. 1988.

HENDERSON, B. E.; ROSS, R.; BERNSTEIN, L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. **Cancer Res.**, v. 48, n. 2, p. 246-253, 1988.

HILLMAN, R. S.; STEINBERG, S. E. The effects of alcohol on folate metabolism. **Ann. Rev. Med.**, v. 33, p. 345–354, 1982.

HILDESHEIM, A.; WANG, S. S. Host and viral genetics and risk of cervical cancer. **Virus. Res.**, v. 89, n. 2, p. 229-240, 2002.

HISADA, M. et al. Prospective study of antibody to human papilloma virus type 16 and risk of cervical, endometrial, and ovarian cancers (United States). **Cancer Causes Control.**, v. 12, n. 4, p. 335-341, 2001.

HO, L. et al. The genetic drift of human papillomavirus type 16 is a means of reconstructing prehistoric viral spread and the movement of ancient human populations. **J Virol.**, v. 67, n. 11, p. 6413-6423, 1993.

IDAHL, A. et al. Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Neisseria gonorrhoeae, human papillomavirus, and polyomavirus are not detectable in human tissue with epithelial ovarian cancer, borderline tumor, or benign conditions. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 202, n. 1, p. 71, 2010. e1-6.

IP, S. M. et al. Detection of human papillomavirus DNA in malignant lesions from Chinese women with carcinomas of the upper genital tract. **Gynecol. Oncol.**, v. 87, n. 1, p. 104-111, 2002.

IRWIG, L. et al. Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 48, n. 1, p. 119-130, 1995.

IWABUCHI, H. et al. Genetic analysis of benign, low-grade, and high-grade ovarian tumors. **Cancer Res.**, v. 55, n. 24, p. 6172-6180, 1995.

JACOBS, I. J.; MENON, U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. **Mol. Cell. Proteomics.**, v. 3, n. 4, p. 355-366, 2004.

JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2007. **CA Cancer J Clin.**, v. 57, n. 1, p. 43-66, 2007.

JEMAL, A. et al. Cancer statistics, 2006. **CA Cancer J Clin.**, v. 56, n. 2, p. 106-130, 2006.

JORDAN, S. J. et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. **Gynecol. Oncol.**, v. 103, n. 3, p. 1122-1129, 2006.

KASTAN, M. B.; BARTC. J. Cell cycle checkpoints and cancer. **Nature**, v. 432, n. 316-323, 2004.

KAUFMAN, R. H. et al. Detection of human papillomavirus DNA in advanced epithelial ovarian carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, v. 27, n. 3, p. 340-349, 1987.

KAUFMAN, R. H.; ADAM, E.; ADLER-STORTHZ, K. Absence of human papillomavirus (HPV) DNA sequences in epithelial ovarian carcinoma. **Gynecol. Oncol.**, v. 37, n. 1, p. 148, 1990.

KEDZIA, W. M.; GOZDZICKA-JÓZEFIAK, A.; KEDZIA, H. Human papillomavirus type 16 in ovarian serous surface papilloma. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.**, v. 17, n. 5, p. 354-356, 1996.

KMET, L. M.; COOK, L. S.; MAGLIOCCO, A. M. A review of p53 expression and mutation in human benign, low malignant potential, and invasive epithelial ovarian tumors. **Cancer.**, v. 97, n. 2, p. 389-404, 2003.

KOLWIJCK, E. et al. Prevalence of cysts in epithelial ovarian cancer. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 151, n. 1, p. 96-100, 2010.

KREIMER, A. R. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 14, n. 2, p. 467-475, 2005.

KUSCU, E. et al. HPV and p53 expression in epithelial ovarian carcinoma. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.**, v. 26, n. 6, p. 642-645, 2005.

LAI, C. H. et al. Human papillomavirus in benign and malignant ovarian and endometrial tissues. **Int. J. Gynecol. Pathol.**, v. 11, n. 3, p. 210-215, 1992.

LAI, C. H. et al. Detection of human papillomavirus RNA in ovarian and endometrial carcinomas by reverse transcription/ polymerase chain reaction. **Gynecol. Obstet. Invest.**, v. 38, n. 4, p. 276-280, 1994.

LACEY JUNIOR, J. V. et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. **JAMA**, v. 288, n. 3, p. 334-341, 2002.

- LAJOUS, M. et al. Folate, vitamin B6, and vitamin B12 intake and the risk of breast cancer among Mexican women. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 15, n. 3, p. 443–448, 2006.
- LARSSON, S. C.; ORSINI, N.; WOLK, A. Milk, milk products and lactose intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. **Int. J. Cancer.**, v. 118, n. 2, p. 431-441, 2006.
- LA VECCHIA, C. et al. Dietary folate and colorectal cancer. **Int. J. Cancer**, v. 102, n. 5, p. 545-547, 2002.
- LEAKE, J. F. et al. Human papillomavirus and epithelial ovarian neoplasia. **Gynecol. Oncol.**, v. 34, n. 3, p. 268-273, 1989.
- Lewin B. Cell cycle growth and regulation. In: *Genes VI*. Oxford University Press and Cell Press, New York, 1997: 1089-129.
- LI, T. et al. Mei Q, Ke Y. p53 codon 72 polymorphism (C/G) and the risk of human papillomavirus-associated carcinomas in China. **Cancer**, v. 95, n. 12, p. 2571-2576, 2002.
- LYNCH, H. T. et al. Hereditary ovarian cancer. Heterogeneity in age at onset. **Cancer**, v. 71, p. 573-581, 1993. Suppl. 2.
- MAI, K. T. et al. Bilateral primary ovarian squamous cell carcinoma associated with human papilloma virus infection and vulvar and cervical intraepithelial neoplasia. A case report with review of the literature. **Am J. Surg. Pathol.**, v. 20, n. 6, p. 767-772, 1996.
- MANOLITSAS, T. P. et al. Synchronous ovarian and cervical squamous intraepithelial neoplasia: an analysis of HPV status. **Gynecol. Oncol.** V. 70, n. 3, p. 428-431, 1998.
- MARCHBANKS, P. A. et al. Cigarette smoking and epithelial ovarian cancer by histologic type. **Obstet. Gynecol.**, v. 95, n. 2, p. 255-260, 2000.
- MCCANN, S. E.; MOYSICH, K. B.; METTLIN, C. Intakes of selected nutrients and food groups and risk of ovarian cancer. **Nutr. Cancer**, v. 39, n. 1, p. 19-28, 2001.

MCLELLAN, R. et al. Investigation of ovarian neoplasia of low malignant potential for human papillomavirus. **Gynecol. Oncol.**, v. 38, n. 3, p. 383-385, 1990.

MODAN, B. et al. National Israel Ovarian Cancer Study Group. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, n. 4, p. 235-240, 2001.

MORI, M.; KIYOSAWA, H.; MIYAKE, H. Case-control study of ovarian cancer in Japan. **Cancer**, v. 53, n. 12, p. 2746-2752, 1984.

MOMMERS, M. et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of ovarian carcinoma. **Cancer**, v. 104. N. 7, p. 1512-1519, 2005.

MULLIS, K. B.; FALOONA, F. A. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. **Methods Enzymol**, v. 155, p. 335-350, 1987.

MÜNGER, K.; HOWLEY, P. M. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. **Virus Res.**, v. 89, n. 2, p. 213-228, 2002.

MUÑOZ, N. et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, n. 6, p. 518-527, 2003.

MUSCAT, J. E.; HUNCHAREK, M. S. Perineal talc use and ovarian cancer: a critical review. **Eur. J. Cancer Prev.**, v. 17, n. 2, p. 139-146, 2008.

NAKAGAWA, J. T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. [Human Papillomavirus (HPV) and uterine cervical cancer]. **Rev. Bras. Enferm.**, v. 63, n. 2, p. 307-311, 2010.

NAROD, S. A. et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. **N. Engl. J. Med.**, v. 339, n. 7, p. 424-428, 1998.

- NAM, E. J. et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. **Gynecol. Oncol.**, v. 116, n. 3, p. 389-394, 2010.
- NESS, R. B. et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progesterone dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. Steroid Hormones and Reproductions. **Am. J. Epidemiol.**, v. 152, n. 3, p. 233-241, 2000.
- NICOSIA, S. V. et al. Oncogenic pathways implicated in ovarian epithelial cancer. **Hematol. Oncol. Clin. North. Am.**, v. 17, n. 4, p. 927-943, 2003.
- NURSE, P. Ordering S phase and M phase in the cell cycle. **Cell**, v. 79, p. 547-550, 1994.
- ONG, K.; KOAY, E. S. C.; PUTTI, T. Detection of Cutaneous HPV types 4 and 24 DNA sequences in breast carcinoma in Singaporean women of Asian ancestry. **Pathology**, v. 41, n. 5, p. 436-442, 2009.
- PAO, C. C. et al. Identification of human papillomavirus DNA sequences in peripheral blood mononuclear cells. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 95, n. 4, p. 540-546, 1991.
- PESTELL, K. E. et al. Effect of p53 status on sensitivity to platinum complexes in a human ovarian cancer cell line. **Mol. Pharmacol.** V. 57, n. 3, p. 503-511, 2000.
- QUIRK, J. T.; KUPINSKI, J. M.; DI CIOCCIO, R. A. Analysis of ovarian tumors for the presence of human papillomavirus DNA. **J. Obstet. Gynaecol. Res.**, v. 32, n. 2, p. 202-205, 2006.
- RAMOS, J. G. et al. Neoplasias dos Ovários e das Trompas de Falópio. In: FREITAS, F.; MENKE, C. H.; RIVOIRE, W. (Org.). **Rotinas em Ginecologia**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
- REIS, J. F. C.; POLI NETO, O. B. Diagnóstico Precoce dos tumores epiteliais de ovário – novas perspectivas. **Femina**, v. 32, n. 4, p. 387-290, 2004.

REVIEW MANAGER (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. 2008.

RICE, M. S.; MURPHY, M. A.; TWOROGER, S. S. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. **J. Ovarian Res.**, v. 5, n. 1, p. 13, 2012.

RIMAN, T. et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 94, n. 7, p. 497-504, 2002.

RISCH, H. A. et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 98, n. 23, p. 1694-1706, 2006.

RISTOW, C. M.; YAMAMOTO, C. T.; FÁVARO, M. Fatores de risco e patogênese das neoplasias malignas epiteliais de ovário: revisão de literatura. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 52, n. 2, p. 185-195, 2006.

RODRIGUEZ, C. et al. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. **JAMA**, v. 285, n. 11, p. 1460-1465, 2001.

ROETT, M. A.; EVANS, P. Ovarian cancer: an overview. **Am. Fam. Physician.**, v. 80, n. 6, p. 609-616, 2009.

RUBIN, E; FARBER, J. L. (Ed.). **Patologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

RUNNEBAUM, I. B. Et al. Human papillomavirus integration is not associated with advanced epithelial ovarian cancer in German patients. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 4, n. 5, p. 573-575, 1995.

SACKETT, D. L. Clinical epidemiology. **Am. J. Epidemiol.**, v. 89, n. 2, p. 125-128, 1969.

SACKETT, D. L. Clinical diagnosis and the clinical laboratory. **Clin. Invest. Med.**, v. 1, n. 1, p. 37-43, 1978.

SACKETT, D. L. Clinical epidemiology. what, who, and whither. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 55, n. 12, p. 1161-1166, 2002.

SANJOSÉ, S. de. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. **Lancet. Infect. Dis.**, v. 7, n. 7, p. 453-459, 2007.

SCHEFFNER, M. et al. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. **Cell.**, v. 63, n. 6, p. 1129-1136, 1990.

SCUCES, M. Cáncer de ovario en el Hospital Central de Maracay: Revisión de 1999 a 2007. **Ver. Obstet. Ginecol. Venez.**, v. 70, n. 2, p. 97-106, 2010.

SELLERS, T. A. et al. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. **Epidemiology**, v. 12, n. 4, p. 420-428, 2001.

SHAH, K. V.; HOWLEY, P. M. Papillomaviruses. In: FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. (Ed.). **Fields Virology**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. p. 2077-2109.

SHANMUGHAPRIYA, S. et al. Viral and bacterial aetiologies of epithelial ovarian cancer. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 31, n. 9, p. 2311-2317, 2012.

SHIH, M.; KURMAN, R. J. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. **Am. J. Pathol.**, v. 164, p. 1511-1518, 2004.

STEWART, A. C. M. et al. Intratype variation in 12 human papillomavirus types: a worldwide perspective. **J. Virol.**, v. 70, n. 5, p. 3127-3135, 1996.

SWORN, M. J. et al. Squamous intraepithelial neoplasia in an ovarian cyst, cervical intraepithelial neoplasia, and human papillomavirus. **Hum Pathol.**, v. 26, n. 3, p. 344-347, 1995.

TINGULSTAD, S. et al. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. **Obstet. Gynecol.**, v. 101, n. 5, p. 885-891, 2003. Pt. 1.

TROTTIER, A. M. et al. Absence of human papillomavirus sequences in ovarian pathologies. **J. Clin. Microbiol.**, v. 33, n. 4, p. 1011-1013, 1995.

TSILI, A. C. et al. Adnexal masses: accuracy of detection and differentiation with multidetector computed tomography. **Gynecol Oncol.**, v. 110, n. 1, p. 22-31, 2008.

VAMVAKAS, E. C. Meta-analyses of studies of the diagnostic accuracy of laboratory tests: a review of the concepts and methods. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 122, n. 8, p. 675-686, 1998.

VILLIERS, E. M. de et al. Analysis of benign and malignant urogenital tumors for human papillomavirus infection by labelling cellular DNA. **Med. Microbiol. Immunol.**, v. 174, n. 6, p. 281-286, 1986.

VILLIERS, E. M. de et al. Classification of papillomaviruses. **Virology.**, v. 324, n. 1, p. 17-27, 2004.

VO, C.; CARNEY, M. E. Ovarian cancer hormonal and environmental risk effect. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, v. 34, n. 4, p. 687-700, 2007.

WALBOOMERS, J. M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **J. Pathol.**, v. 189, n. 1, p. 12-9x, 1999.

WHITTEMORE, A. S, et al. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. II. Exposures to talcum powder, tobacco, alcohol, and coffee. **Am. J. Epidemiol.**, v. 128, n. 6, p. 1228-1240, 1988.

WILDER, J. L. et al. Clinical implications of a rising serum CA-125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: a preliminary investigation. **Gynecol. Oncol.**, v. 89, n. 2, p. 233-235, 2003.

WOODRUFF, J. D. The pathogenesis of ovarian neoplasia. **Johns Hopkins Med. J.**, v. 144, n. 4, p. 117-120, 1979.

WU, Q. J. et al. Detection of human papillomavirus-16 in ovarian malignancy. **Br. J. Cancer**, v. 89, n. 4, p. 672-675, 2003.

WU, A. H. et al. Markers of inflammation and risk of ovarian cancer in Los Angeles County. **Int. J. Cancer.**, v. 124, n. 6, p. 1409-1415, 2009.

YAMADA, T. et al. Human papillomavirus type 16 sequence variation in cervical cancers: a worldwide perspective. **J. Virol.** v. 71, n. 3, p. 2463-2472, 1997.

YANG, H. J. et al. Comparison of human papillomavirus DNA levels in gynecological cancers: implication for cancer development. **Tumour Biol.**, v. 24, n. 6, p. 310-316, 2003.

ZHANG, M.; LEE, A. H.; BINNS, C. W. Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. **Gynecol. Oncol.**, v. 92, n. 1, p. 320-326, 2004.

ZIMNA, K. et al. Human papillomavirus (HPV) in upper genital tract carcinomas of women. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.**, v. 18, n. 5, p. 415-417, 1997.