

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 24/04/2025.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

MARIANA BOTREL CUNHA

**Prevalência e genotipagem do Papilomavírus Humano em
biópsias de retinoblastoma e respectivas amostras
cervicais maternas: revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientadores: Profa. Dra. Meline Rossetto Kron Rodrigues
Prof. Dr. Raimo Tuuminen

**Botucatu
2023**

Mariana Botrel Cunha

Prevalência e genotipagem do Papilomavírus Humano em
biópsias de retinoblastoma e respectivas amostras cervicais
maternas: revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientadores: Profa. Dra. Meline Rossetto Kron Rodrigues
Prof. Dr. Raimo Tuuminen

**Botucatu
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Cunha, Mariana Botrel.

Prevalência e genotipagem do Papilomavírus Humano em biópsias de retinoblastoma e respectivas amostras cervicais maternas : revisão sistemática e metanálise / Mariana Botrel Cunha. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho
Coorientador: Meline Rossetto Kron Rodrigues
Coorientador: Raimo Tuuminen
Capes: 40101177

1. Prevalência. 2. Técnicas de genotipagem. 3. Revisão. 4. Metanálise. 5. Papillomaviridae. 6. Retinoblastoma - Biópsia.

Palavras-chave: Genotipagem viral; Papilomavírus humano; Prevalência; Retinoblastoma; Revisão sistemática e metanálise.

Mariana Botrel Cunha

Prevalência e genotipagem do Papilomavírus Humano em biópsias de
retinoblastoma e respectivas amostras cervicais maternas: revisão
sistemática e metanálise

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho

Comissão examinadora

Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dra. Eliane Chaves Jorge
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dra. Ana Cláudia Molina
Prefeitura Municipal de Botucatu

Botucatu, 24 de abril de 2023

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pela oportunidade da vida e pela saúde.

Aos meus amados pais, Eliane e Rodrigo, pelo incentivo diário dos meus objetivos profissionais e pessoais. Por me ensinarem a ter paciência, humildade e valores intactos e fortes.

À Carol, minha irmã, eterna dupla e fonte de alegria e amor, pelo incentivo à minha paixão e determinação nos estudos.

À minha estimada avó Mary, cujo amor, sabedoria e fé inspiram-me e emocionam-me. Aos meus preciosos avôs Ronald, Chico e Maria, não presentes entre nós, pelos exemplos de força, persistência, ética e coragem.

À minha amiga e estimada co-orientadora Professora Meline Rossetto Kron Rodrigues, a quem admiro por ser exemplo de pessoa bondosa e profissional muito competente, dedicada e apaixonada pelo o que faz. Muito obrigada pelos ensinamentos valiosos, didáticos e por sempre ter me conduzido com leveza e alegria.

AGRADECIMENTOS

Ao meu querido orientador, Professor Agnaldo Lopes da Silva Filho, por ser um grande exemplo, ter me acolhido e lecionado de forma tão salutar, profissional e científica.

Ao meu prezado co-orientador Professor Raimo Tuuminen pela oportunidade, orientação e presteza em sempre ajudar.

Aos Professores colaboradores Christian Marcellus de Camargo Campos e Eliane Chaves Jorge pela ajuda, conhecimento científico e correções preciosas.

Ao amigo e grande educador Marcelo Gobbo Júnior pelo dom de orientar e ensinar de forma tão didática, prática e motivadora.

A todos os meus queridos amigos, que entendem na minha ausência a minha dedicação. Especialmente, aos amigos Pedro, Lucas e Pri pelo suporte, alegria e companheirismo ao longo dessa jornada, obrigada pelo carinho e pelos momentos especiais que passamos juntos. Aos amigos do mestrado, Carol Nakano, Renata Lack e Pedro, muito obrigada pelas dicas de ouro e apoio gigante.

A todos os responsáveis pelo Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, desde professores a funcionários, pela dedicação aos alunos e pela importância científica que possuem. Em especial, à Professora Tamara Beres Lederer Goldberg pelas aulas de revisão sistemática muito enriquecedoras e incentivadoras. Muito obrigada à Marluci Betini pela ajuda grandiosa, pelos webinars excelentes e à Solange Sako Cagliari pela disponibilidade, prontidão e assistência cuidadosa.

“Só existem dois dias no ano que nada pode ser feito. Um se chama ontem e o outro se chama amanhã, portanto hoje é o dia certo para amar, acreditar, fazer e principalmente viver.”

Dalai Lama

RESUMO

CUNHA, M. B. **Prevalência e genotipagem do Papilomavírus humano em biópsias de retinoblastoma e respectivas amostras cervicais maternas**: revisão sistemática e metanálise. 2023. Dissertação (Mestrado em Tocoginecologia) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2023.

Introdução: Vários estudos têm demonstrado a associação entre o Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco e o retinoblastoma (RB), especialmente nos países em desenvolvimento. O HPV pode representar um fator de risco importante no desenvolvimento de tal neoplasia, estando presente em até 82,3% das biópsias de RB esporádico. Além disso, presume-se que a transmissão vertical do HPV pode ser uma possível via de infecção. Objetivos: Avaliar a prevalência e a genotipagem do HPV em biópsias de RB e respectivas amostras cervicais maternas, determinar o percentual e o coeficiente de concordância entre os resultados dos testes de genotipagem do HPV das crianças com RB e suas mães. Métodos: A revisão sistemática com metanálise foi realizada por meio da consulta nas bases de dados PubMed, EMBASE, Lilacs, Scielo, Medline, IBECs e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Informações sobre ensaios clínicos em andamento foram pesquisadas pelos sites <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/> e <http://clinicaltrials.gov> e a literatura cinzenta foi rastreada através do Google Acadêmico e Catálogo de Teses & Dissertações – CAPES até janeiro de 2023. Os descritores incluíram "Gammapapillomavirus", "Papillomavirus infections", "Papillomaviridae", "Retinoblastoma", "Eye Neoplasms", "Infectious Disease Transmission, Vertical" e "Vaginal Smears". Foram incluídos estudos que avaliaram a prevalência e a genotipagem do HPV em biópsias de RB e amostras cervicais maternas correspondentes. A Escala Newcastle-Ottawa (ENO) foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica. Os desfechos em comum dos artigos incluídos foram analisados quantitativamente e o coeficiente de concordância entre a presença/ausência de HPV foi avaliado pelo teste kappa. A qualidade das evidências foi gerada de acordo com a classificação, desenvolvimento e avaliação da classificação das recomendações (GRADE). As análises estatísticas foram realizadas pelos softwares RevMan versão 5.3 (risco de viés) e Stata versão 14 (metanálises e teste kappa). Resultados: Foram identificados 133 estudos nas bases de dados pesquisadas. Após triagem e seleção conforme os critérios de inclusão e de exclusão,

foram incluídos dois estudos na presente revisão, com heterogeneidade nula ($I^2 = 0\%$) entre eles. Os achados demonstraram uma alta prevalência agregada de HPV (62%, IC 95% 0.45 – 0.79), de HPV de alto risco (45%, IC 95% = 0.28 – 0.63) e de HPV-16 (42%, IC 95% = 0.25 – 0.59) nas biópsias de RB. Também apontaram uma alta prevalência agregada de HPV (53%, IC 95% = 0.34 – 0.72), de HPV de alto risco (53%, IC 95% = 0.34 – 0.72) e de HPV-16 (35%, IC 95% = 0.17 – 0.53) nos esfregaços cervicais maternos respectivos. O percentual de concordância agregada entre os resultados dos testes de genotipagem de HPV realizados em ambas as amostras foi de 43% (IC 95% 0.26 – 0.61), evidência de muito baixa qualidade. O teste kappa não alcançou significância estatística em ambos os estudos. Conclusões: Não há evidências robustas ou de alta qualidade para confirmar a hipótese de que esse câncer pode estar relacionado ou causado pelo HPV. Conclui-se que as prevalências agregadas de HPV, de HPV de alto risco e de HPV-16 em amostras de RB e cervicais maternas podem ser consideráveis; embora a transmissão vertical seja questionável.

Registro

PROSPERO:

CRD42021256625.

Palavras-chave: Papilomavírus humano, prevalência, genotipagem viral, retinoblastoma, revisão sistemática, metanálise.

ABSTRACT

CUNHA, M. B. **Human papillomavirus prevalence and genotyping in retinoblastoma biopsies and respective maternal cervical specimens: systematic review and metanalysis.** 2023. Dissertation (Master's in Tocogynecology) – Medical School of Botucatu, São Paulo State University, Botucatu, 2023.

Introduction: Several studies have demonstrated the association between the high-risk Human Papillomavirus (HPV) and retinoblastoma (RB), especially in developing countries. HPV may represent an important risk factor in the development of such neoplasm, being present in up to 82.3% of sporadic RB biopsies. In addition, it is presumed that vertical transmission of HPV may be a possible route of infection. Objectives: To evaluate the prevalence and genotyping of HPV in RB biopsies and respective maternal cervical specimens, and to determine the percentage and coefficient of agreement between the results of HPV genotyping tests of children with RB and their mothers. Methods: A systematic review with meta-analysis was performed by searching PubMed, EMBASE, Lilacs, Scielo, Medline, IBECs, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) databases. Information on ongoing clinical trials was searched through <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/> and <http://clinicaltrials.gov>, and grey literature was screened through Google Scholar and CAPES Theses & Dissertations Catalog until January 2023. The descriptors included "Gammapapillomavirus", "Papillomavirus infections", "Papillomaviridae", "Retinoblastoma", "Eye Neoplasms", "Infectious Disease Transmission, Vertical" and "Vaginal Smears". Studies that evaluated the prevalence and genotyping of HPV in RB biopsies and corresponding maternal cervical specimens were included. The Newcastle-Ottawa Scale (ENO) was used to assess methodological quality. The common outcomes of the included articles were quantitatively analyzed and the coefficient of agreement between the presence/absence of HPV was assessed by the kappa test. The quality of evidence was generated according to the classification, development and evaluation of the classification of recommendations (GRADE). Statistical analyses were performed by RevMan version 5.3 (risk of bias) and Stata version 14 (meta-analysis and kappa test) software. Results: 133 studies were identified in the searched databases. After screening and selection according to the inclusion and exclusion criteria, two studies were included in the present review, with

null heterogeneity ($I^2 = 0\%$) between them. The findings demonstrated a high pooled prevalence of HPV (62%, 95% CI 0.45 - 0.79), high-risk HPV (45%, 95% CI = 0.28 - 0.63) and HPV-16 (42%, 95% CI = 0.25 - 0.59) in RB biopsies. They also pointed to a high pooled prevalence of HPV (53%, 95% CI = 0.34 - 0.72), high-risk HPV (53%, 95% CI = 0.34 - 0.72) and HPV-16 (35%, 95% CI = 0.17 - 0.53) in the respective maternal cervical smears. The pooled agreement rate between the results of HPV genotyping tests performed on both samples was 43% (95% CI 0.26 - 0.61), evidence of very low quality. The kappa test did not reach statistical significance in both studies. Conclusions: There is no robust or high-quality evidence to confirm the hypothesis that this cancer may be related to or caused by HPV. We conclude that the aggregate prevalences of HPV, high-risk HPV, and HPV-16 in maternal RB and cervical specimens may be considerable; although vertical transmission is questionable. PROSPERO Registration: CRD42021256625.

Keywords: Human papillomavirus, prevalence, viral genotyping, retinoblastoma, maternal transmission, systematic review, metanalysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Localização do gene RB1 no cromossomo 13, indicada pela seta amarela	17
Figura 2 - Diagrama de fluxo PRISMA e seleção dos estudos incluídos	28
Figura 3 - Avaliação do risco de viés em gráfico do tipo “barras ponderadas”, com julgamento de risco de viés para cada domínio dos estudos incluídos	33
Figura 4 - Avaliação do risco de viés em gráfico do tipo “semáforo”, com resultados individuais para cada domínio dos estudos incluídos	33
Figura 5 - Metanálise da prevalência de HPV nas biópsias de RB	34
Figura 6 - Metanálise da prevalência de HPV de alto risco nas biópsias de RB	35
Figura 7 - Metanálise da prevalência de HPV-16 nas biópsias de RB	35
Figura 8 - Metanálise da prevalência de HPV nas amostras cervicais maternas	36
Figura 9 - Metanálise da prevalência de HPV de alto risco nas amostras cervicais maternas	37
Figura 10 - Metanálise da prevalência de HPV-16 nas amostras cervicais maternas	37
Figura 11 - Metanálise do percentual de concordância entre os resultados dos testes de genotipagem do HPV mãe-filho com RB	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos tipos de HPV conforme seu potencial oncogênico	16
Tabela 2 - Características dos estudos quanto ao título da publicação, autor/ano, local do estudo, presença de financiamento, critérios de inclusão e de exclusão	29
Tabela 3 - Características das pesquisas relacionadas ao autor/ano, número de participantes, métodos de detecção de HPV, principais desfechos, tempo de recrutamento dos participantes e o escore da escala New Castle-Ottawa	30
Tabela 4 - Avaliação da qualidade da evidência de acordo com o GRADE	39
Tabela 5 - Coeficiente de concordância entre a presença/ausência de HPV nas crianças com RB e suas respectivas mães, conforme estudo dos autores Shetty <i>et al.</i> , 2012	41
Tabela 6 - Coeficiente de concordância entre a presença/ausência de HPV nas crianças com RB e suas respectivas mães, conforme estudo dos autores Bhuvaneswari <i>et al.</i> , 2012	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALSF	Aginaldo Lopes da Silva Filho (Professor orientador)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
E2F	Fator de transcrição E2F
ENO	Escala Newcastle-Ottawa
Fase G1	Primeiro intervalo do ciclo celular
Fase S	Fase de síntese do ciclo celular
IC	Intervalo de Confiança
HPV	Papilomavírus Humano
KMIO	Kidwai Memorial Institute of Oncology
MBC	Mariana Botrel Cunha (aluna pesquisadora)
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MOOSE	<i>Metanalyses Of Observational Studies in Epidemiology</i>
MRKR	Meline Rosseto Kron Rodrigues (Professora co-orientadora)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PICO	<i>Population, Intervention, Comparison and Outcomes</i>
pRB	Proteína do retinoblastoma
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalyses</i>
PROSPERO	<i>The International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
RB	Retinoblastoma
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
TMH	Tata Memorial Hospital
Unesp	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 JUSTIFICATIVA	20
3 OBJETIVOS.....	21
3.1 OBJETIVO GERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4 MÉTODOS	21
4.1 PROTOCOLO E REGISTRO	21
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	21
4.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	22
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	23
4.5 DESFECHOS PRIMÁRIOS PRÉ-ESTABELECIDOS	23
4.6 DESFECHOS SECUNDÁRIOS PRÉ-ESTABELECIDOS:	23
4.7 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	23
4.8 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	24
4.9 AVALIAÇÃO DE RISCO DE VIÉS E DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DISPONÍVEL	24
4.10 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	25
5 RESULTADOS	26
5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	26
5.2 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS.....	29
5.3 RISCO DE VIÉS	31
5.4 ANÁLISES QUANTITATIVAS (METANÁLISES)	34
5.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O GRADE.....	38
5.6 TESTE KAPPA	40
6 DISCUSSÃO	42
6.1 SUMÁRIO DA EVIDÊNCIA.....	42
6.2 LIMITAÇÕES.....	43
7 CONCLUSÃO	44
7.1 IMPLICAÇÕES PARA PRÁTICA	44

7.2 IMPLICAÇÕES PARA PESQUISAS FUTURAS.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
APÊNDICE A - PROTOCOLO PROSPERO PUBLICADO.....	57
APÊNDICE B - ESTRATÉGIA DE BUSCA – PUBMED.....	63
APÊNDICE C - FICHAS DE EXTRAÇÃO DE DADOS.....	65
APÊNDICE D - ANÁLISE DE RISCO DE VIÉS – ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA	74
APÊNDICE E - TABELA DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	75
ANEXO 1 - PRIMEIRO ARTIGO.....	76

1 INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é o mais prevalente dentre os vírus envolvidos nas infecções sexualmente transmissíveis e representa um relevante desafio de saúde pública mundial. Mais de 200 tipos de HPV já foram sequenciados e correlacionados com neoplasias benignas e malignas nas mucosas e epitélios humanos (1), conforme exposto na Tabela 1. Mais de 600.000 neoplasias são atribuídas à infecção pelo HPV globalmente. Nos Estados Unidos, estima-se a incidência de novos tumores associados ao HPV em 26.800 casos/ano (2). De fato, a mais estudada das neoplasias malignas associadas ao HPV é o câncer cervical, mas diversos outros tumores a ele atrelados podem ser citados, como o câncer de vagina, vulva, pênis, ânus, cabeça e pescoço, retinoblastoma (RB), dentre outros (3–6).

Tabela 1 – Distribuição dos tipos de Papilomavírus Humano conforme seu potencial oncogênico

Potencial oncogênico	Tipo de HPV
Alto risco	16,18, 31 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Possivelmente alto risco	26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82
Baixo risco	2, 6, 7, 11, 13, 27, 28, 29, 32, 40, 44, 57, 61, 62, 72, 74, 77, 81, 82, 84, 86, 87, 89, 90, 91, 106

Fonte: Doorbar *et al.*, 2012(1).

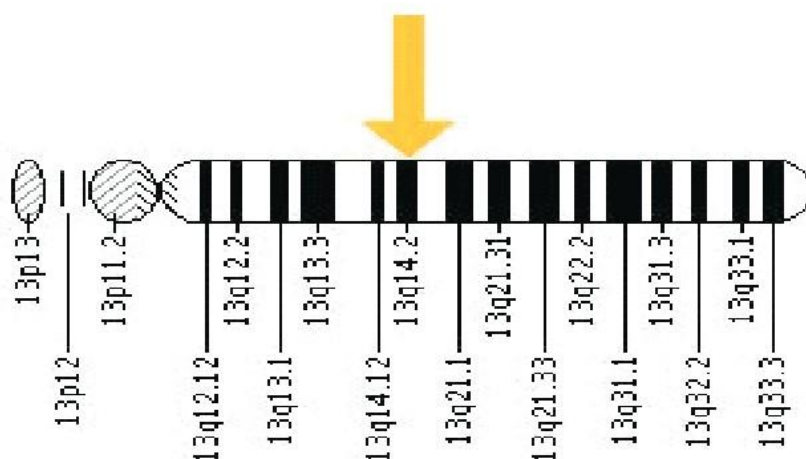
O RB é um tumor maligno que pode ser fatal se não for diagnosticado precocemente. Tal câncer ocorre em uma a cada 15.000-18.000 crianças. Dessa forma, corresponde à neoplasia intraocular pediátrica mais comum e ao segundo tumor sólido intraocular mais frequente em todas as faixas etárias (6,7). Mais de 80% dos casos de RB ocorrem em países de baixa e média renda. Além disso, são observadas menores taxas de sobrevida para esse tumor nesses países, em torno de 30% (8,9), em comparação aos países desenvolvidos, em que a taxa de sobrevida para o RB é acima de 95% (10).

A razão para isso vincula-se ao fato de que o diagnóstico e tratamento de tal câncer são tardios nos países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento e há possivelmente maior prevalência de fatores de risco para o RB nesses locais (11–14). Além disso, as publicações dessas regiões são escassas e muitos países não publicam seus dados sobre tal câncer infantil (15). Portanto, estudar os fatores de risco que podem contribuir para essa maior prevalência de RB nos países de baixa

renda é fundamental para melhorar o planejamento e as políticas públicas de saúde mundialmente.

De fato, o primeiro gene supressor tumoral identificado, sendo associado ao desenvolvimento e progressão tumoral do RB é o gene Retinoblastoma 1 (RB1), localizado no cromossomo 13, mais precisamente no 13q14.2, conforme a Figura 1 (16). Ele sintetiza a proteína do retinoblastoma (pRb), uma proteína supressora tumoral proto-oncogênica que é disfuncional em diversos tipos de câncer (17,18). Como consequência da inativação bialélica do gene RB1, inicia-se o desenvolvimento tumoral do RB, tanto nas formas esporádicas quanto hereditárias do tumor (19,20).

Figura 1 - Localização do gene RB1 no cromossomo 13, indicada pela seta amarela



Fonte: Figura adaptado pelos autores com base em <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/RB1>.

O RB esporádico ou não hereditário afeta a maioria dos pacientes com RB - cerca de 60% dos casos. São necessários dois eventos somáticos independentes para que ocorra a inativação das duas cópias do gene RB1, determinando o aparecimento dos tumores de RB esporádico em idade mais tardia, em torno dos dois anos de idade. Já o RB hereditário representa aproximadamente 40% de todos os casos de RB. Neste último, um alelo mutado é herdado pelo paciente, resultando no aparecimento dos tumores em idade mais precoce, em que a média da idade do diagnóstico é de três a 18 meses de vida. Além da herança do primeiro alelo mutado, a inativação somática do segundo alelo é crucial para o desenvolvimento tumoral do RB hereditário (21,22).

Uma característica comum às duas formas do tumor supracitadas é que o gene RB1 não é capaz de sintetizar a proteína supressora tumoral pRb funcional. Tal proteína normalmente se liga e inativa fatores de transcrição como E2F (fator de transcrição E2F), permitindo a regulação do ciclo celular (23). Como a pRb se torna disfuncional nos casos de RB, ocorre progressão descontrolada do ciclo celular da fase G1 (primeiro intervalo) para a S (fase de síntese) (24). Dessa forma, a maior parte dos casos de RB resulta da inativação dos dois alelos ou da perda do gene RB1, ocorrendo a síntese da pRb não funcional (25).

Entretanto, há casos de tal neoplasia com o gene RB1 intacto, o que aventa mecanismos alternativos de inativação da pRb. Como tal proteína pertence à família das proteínas de bolso (“pocket protein family”), ela possui receptores para a ligação funcional de outras proteínas. Já foi demonstrado que certas oncoproteínas do HPV se unem à pRb e a inativam, levando à superexpressão de p16, outra proteína supressora tumoral, o que ocasiona proliferação celular irrestrita e progressão neoplásica (26,27).

Especificamente, a proteína E7 do HPV se liga e inativa a pRb (26), sendo que a aludida proteína E7 de HPVs de alto risco interage com maior eficiência do que a de HPVs de baixo risco (28,29). Além disso, a proteína viral E6 degrada e inibe diretamente a ação da p53, outra relevante proteína supressora tumoral – por meio da via de degradação ubiquitina-proteossoma - também resultando em proliferação celular descontrolada e desenvolvimento neoplásico. Tais mecanismos já são descritos na patogênese do câncer cervical, classicamente associado ao HPV (30).

Recentemente, vários estudos têm demonstrado a relação entre o HPV de alto risco e o RB não hereditário, principalmente em países em desenvolvimento, como a Índia, Brasil e México (15,31–34). De fato, há uma sobreposição importante dos fatores de risco epidemiológicos para a infecção pelo HPV e o desenvolvimento do RB. Estudos moleculares e epidemiológicos corroboram que o HPV pode representar um fator de risco importante no desenvolvimento de tal neoplasia, estando presente em até 82,3% das amostras tumorais de RBs esporádicos. Variações étnicas e nos fatores socioepidemiológicos podem contribuir para as diferentes frequências e subtipos virais de HPV encontradas pelo mundo (6,11–15,31–37).

Notadamente, foram encontrados subtipos virais de HPV de alto risco nas amostras de RB esporádico. Estudos prévios evidenciaram que a presença do HPV em tal neoplasia está ligada a uma maior diferenciação celular e uma menor taxa de

proliferação tumoral (15,31–33). O HPV-18, por sua vez, foi associado ao estadiamento mais avançado do RB, conforme visto no câncer cervical, em que este tipo viral é relacionado ao estadiamento mais grave da doença e à maior mortalidade (15,38).

Atualmente, o consenso é que o recém-nascido pode ser exposto de diversas formas ao HPV cérvico-vaginal da mãe. A concordância dos subtipos virais de HPV detectados nos recém-nascidos e em suas mães oscila entre 57% a 69%, indicando que estes também podem adquirir a infecção no período pós-natal por várias fontes. Há evidências de que é possível a transmissão materna do HPV via intraútero, durante o trabalho de parto e no período pós-natal (39,40).

De fato, em um dos maiores estudos coorte sobre o HPV perinatal, tal vírus foi detectado em 14% das amostras de placentas e em 11,2% de recém-nascidos (ao nascer e/ou aos 3 meses de idade) de mães positivas para HPV. Nesses últimos, o HPV foi encontrado em amostras orais, genitais, conjuntivais e faríngeas, com a prevalência de 8,1%; 4,8%; 4,8% e 1,6%, respectivamente (41).

Além da taxa de transmissão perinatal do HPV ser considerável, estimada em 20% por um estudo de metanálise (42), pesquisas corroboraram que a prevalência e a incidência da infecção pelo HPV são maiores em mulheres jovens e em gestantes. Um estudo canadense identificou a prevalência de HPV de 44,9% em grávidas (41,43). Essa maior prevalência de HPV em mulheres gestantes pode favorecer a transmissão vertical do HPV.

Apesar das evidências apontarem que a transmissão materna do HPV é possível via intrauterina, durante o trabalho de parto e no período pós-natal, somente dois estudos apontaram que 20 e 50% das amostras de RB apresentaram o mesmo subtipo viral de HPV que o esfregaço cervical materno correspondente (15,37). Tal achado pode ser explicada pelo clearance viral do HPV em recém-nascidos, que ocorre até cerca dos dois anos de idade, sendo mais frequente entre seis a 12 meses de idade (44). Até o momento, ainda não há revisões sistemáticas sobre a prevalência e a genotipagem do HPV nas biópsias de RB e nas amostras cervicais maternas correspondentes, avaliando a hipótese de que a transmissão vertical do HPV representa uma possível via de infecção.

Considerando esse contexto, o objetivo do presente estudo foi, por meio de uma revisão sistemática e metanálise dos estudos observacionais disponíveis, investigar a prevalência do HPV em biópsias de RB e amostras cervicais maternas

respectivas. Além do mais, visou determinar o percentual de concordância entre os resultados dos testes de genotipagem do HPV das crianças com RB e suas mães e investigar o coeficiente de concordância entre a presença/ausência de HPV nessas duas amostras. Dessa forma, essa pesquisa almejou averiguar a hipótese de que esse câncer pode estar relacionado ou ser causado pela transmissão materna do HPV.

7 CONCLUSÃO

7.1 Implicações para prática

Não há evidências robustas ou de alta qualidade para confirmar a hipótese de que esse câncer pode estar relacionado ou causado pelo HPV. Conclui-se que as prevalências agregadas de HPV, de HPV de alto risco e de HPV-16 nas amostras de RB e cervicais maternas podem ser consideráveis; embora a transmissão vertical seja questionável.

Apesar da baixa confiança nos resultados obtidos, o HPV pode representar um possível fator de risco para o desenvolvimento do RB. Assim, como a prevenção da transmissão do HPV relaciona-se a um possível benefício numa situação de risco de vida (neoplasia infantil com risco de morte), fortes recomendações devem ser indicadas (59). Dessa forma, recomenda-se fortemente a vacinação contra o HPV,

disponível no SUS, a realização do exame preventivo (Papanicolau), inclusive durante a gestação; além da implementação de medidas educativas preventivas contra a transmissão do HPV (como a redução da exposição ao vírus e o uso de preservativos).

7.2 Implicações para pesquisas futuras

Recomenda-se a elaboração de estudos caso-controle em todo o mundo, com inclusão de grandes populações e desenhos bem delineados, analisando a associação e a prevalência do HPV em crianças com RB e suas respectivas mães.

Além disso, recomendam-se pesquisas com terapia celular para melhor determinação dos mecanismos moleculares envolvidos e da associação da infecção pelo HPV no desenvolvimento e progressão tumoral do RB.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 23];30(5):55-70. Available from: <https://bit.ly/409SpBM> doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083
2. Handler MZ, Handler NS, Majewski S, Schwartz RA. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 23];73(5):743-56. Available from: <https://bit.ly/3Z80hCD> doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.040
3. Cobos C, Figueroa JA, Mirandola L, Colombo M, Summers G, Figueroa A, et al. The role of human papilloma virus (HPV) infection in non-anogenital cancer and the promise of immunotherapy: a review. *Int Rev Immunol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 23];33(5):383-401. Available from: <https://bit.ly/3n1CXsL> doi: 10.3109/08830185.2014.911857
4. Clarke MA, Deshmukh AA, Suk R, Roberts J, Gilson R, Jay N, et al. A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups. *Int J Cancer* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 23];151(11):1889-1901. Available from: <https://bit.ly/42zKwXS> doi: 10.1002/ijc.34199.
5. Antoneli CBG, Ribeiro KB, Sredni ST, Arias VEA, Andreoli MA, De Camargo B, et al. Low prevalence of HPV in Brazilian children with retinoblastoma. *J Med Virol* [Internet]. 2011 [cited 2023 mar 21];83(1):115-8. Available from: <https://bit.ly/3lz82nk> doi:10.1002/jmv.21925
6. Javanmard D, Moein M, Esghaei M, Naseripour M, Monavari SH, Bokharaei-Salim F, et al. Molecular evidence of human papillomaviruses in the retinoblastoma tumor. *Virusdisease* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 23];30(3):360-66. Available from: <https://bit.ly/3n3wMV6> doi: 10.1007/s13337-019-00540-7

7. Naseripour M, Nazari H, Bakhtiari P, Modarres-zadeh M, Vosough P, Ausari M. Retinoblastoma in Iran: outcomes in terms of patients' survival and globe survival. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jan 23];93(1):28-32. Available from: <https://bit.ly/3nhg9VZ> doi: 10.1136/bjo.2008.139410
8. Dean M, Bendfeldt G, Lou H, Giron V, Garrido C, Valverde P, et al. Increased incidence and disparity of diagnosis of retinoblastoma patients in Guatemala. *Cancer Lett* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 23];351(1):59-63. Available from: <https://bit.ly/40ur0dQ> doi: 10.1016/j.canlet.2014.04.023
9. Nyawira G, Kahaki K, Kariuki-Wanyoike M. Survival among retinoblastoma patients at the Kenyatta National Hospital, Kenya. *J Ophthalmol East Cent S Afr* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jan 23];17(1):10-12. Available from: <https://bit.ly/4046cKa>
10. Canadian Retinoblastoma Society. National retinoblastoma strategy Canadian guidelines for care. *Can J Ophthalmol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jan 20];44(Suppl 2):S9–47. Available from: <https://bit.ly/3yY682T>. doi: <https://doi.org/10.3129/i09-194>
11. Saktanasate J, Saksiriwutto P, Uiprasertkul M, Horthongkham N, Trinavarat A, Atchaneeyasakul LO. Human Papillomavirus DNA in Parafin-Embedded Retinoblastoma. *J Med Assoc Thai* [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 22]; 101(2):229-31. Available from: <https://bit.ly/3ZbuAZ7>
12. Naru J, Aggarwal R, Mohanty AK, Singh U, Bansal D, Kakkar N, et al. Identification of differentially expressed proteins in retinoblastoma tumors using mass spectrometry-based comparative proteomic approach. *J Proteomics* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jan 23];159(1):77-91. Available from: <https://bit.ly/3lx9yX1> doi: 10.1016/j.jprot.2017.02.006
13. Chávez-lópez M de G, Zúñiga-garcía V, Castro-magdonel BE, Vera E, Garrido E, Sánchez-ramos J, et al. Eag1 gene and protein expression in human retinoblastoma tumors and its regulation by pRb in HeLa cells. *Genes* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 23];11(2):1-11. Available from: <https://bit.ly/42KRfP9> doi: 10.3390/genes11020119

14. Chauhan S, Sen S, Singh N, Sharma A, Chawla B, Kashyap S. Human papillomavirus detection strategies in retinoblastoma. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 23];26(1):1-4. Available from: <https://bit.ly/40uJ5bl> doi: 10.1007/s12253-018-00577-x

15. Shetty OA, Naresh KN, Banavali SD, Shet T, Joshi R, Qureshi S, et al. Evidence for the presence of high risk human papillomavirus in retinoblastoma tissue from nonfamilial retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 23];58(2):185-90. Available from: <https://bit.ly/3Z6HuaU> doi: 10.1002/pbc.23346

16. Howard GM, Ellsworth RM. Differential diagnosis of retinoblastoma: A statistical survey of 500 children: I. Relative frequency of the lesions which simulate retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 1965 [cited 2023 Jan 23];60(4):610-18. Available from: <https://bit.ly/3Zfoh6F> doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(65\)92248-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(65)92248-8)

17. Eslahi M, Maleki Dana P, Sadoughi F, Hallajzadeh J, Asemi Z, Sharifi M, et al. The Effects of Sterol-Related Signaling Pathways on Glioma. *Nutr Cancer* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 23];74(5):1527-37. Available from: <https://bit.ly/3Z3afFr> doi: 10.1080/01635581.2021.1957488

18. Xu XL, Singh HP, Wang L, Qi DL, Poulos BK, Abramson DH, et al. Rb suppresses human cone-precursor-derived retinoblastoma tumours. *Nature* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 23];514(7522):385-88. Available from: <https://bit.ly/3nh7yD2> doi: 10.1038/nature13813

19. Darwich R, Ghazawi FM, Rahme E, Alghazawi N, Burnier JV, Sasseville D, et al. Retinoblastoma Incidence Trends in Canada: A National Comprehensive Population-Based Study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 23];56(2):124-30. Available from: <https://bit.ly/3ngMrRi> doi: 10.3928/01913913-20190128-02

20. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, White A, Zhao J, Munier FL, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 23];1(1):1-23. Available from: <https://bit.ly/3ZagdnY> doi: 10.1038/nrdp.2015.21

21. Silva R. Oncogenes e genes supressores de tumor-Oncologia Molecular. In: Ferreira CG, Rocha JCC, organizators. *Oncologia Molecular*. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. p. 29-42.

22. Guembarovski RL, Cólus IMS. Câncer: uma doença genética. *Genética na Escola* [Internet]. 2008 [cited 2023 Jan 23];3(1):4-7. Available from: <https://bit.ly/42wiY5I> doi: 10.55838/1980-3540.ge.2008.48

23. Helin K, Harlow ED, Fattaey A. Inhibition of E2F-1 Transactivation by Direct Binding of the Retinoblastoma Protein. *Mol. Cell. Biol.* [Internet]. 1993 [cited 2023 Jan 23];13(10):6501-08. Available from: <https://bit.ly/3LlrPeK> doi: 10.1128/mcb.13.10.6501

24. Choy KW, Pang CP, Yu CBO, Wong HL, Ng JSK, Fan DSP, et al. Loss of heterozygosity and mutations are the major mechanisms of RB1 gene inactivation in Chinese with sporadic retinoblastoma. *Hum Mutation* [Internet]. 2002 [cited 2023 Jan 23];20(5):1-9. Available from: <https://bit.ly/3lxiAn2> doi: <https://doi.org/10.1002/humu.9077>

25. Sachdeva UM, O'Brien JM. Understanding pRb: toward the necessary development of targeted treatments for retinoblastoma. *J Clin Invest.* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 23];122(2):425-34. Available from: <https://bit.ly/3JDblwg> doi: 10.1172/JCI57114

26. Dyson NA, Howley PM, Monger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* [Internet]. 1979 [cited 2023 Jan 23];243(4893):934-37. Available from: <https://bit.ly/3K1xyez> doi: 10.1126/science.2537532

27. Witkiewicz AK, Knudsen KE, Dicker AP, Knudsen ES, et al. The meaning of p16ink4a expression in tumors: functional significance, clinical associations and

future developments. *Cell Cycle* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jan 23];10(15):2497-2503. Available from: <https://bit.ly/42lzzDN> doi: 10.4161/cc.10.15.16776

28. Heck DV, Yee CL, Howley PM, Münger K. Efficiency of binding the retinoblastoma protein correlates with the transforming capacity of the E7 oncoproteins of the human papillomaviruses. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1992 [cited 2023 Jan 23];89(10):4442-46. Available from: <https://bit.ly/3yUF1W6> doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.89.10.4442>
29. Münger K, Phelps WC, Bubb V, Howley PM, Schlegel R. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol* [Internet]. 1989 [cited 2023 Jan 23];63(10):4417-24. Available from: <https://bit.ly/3FL74v5> doi: 10.1128/jvi.63.10.4417-4421.1989
30. Mesplède T, Gagnon D, Bergeron-Labrecque F, Azar I, Sénéchal H, Coutlée F, et al. p53 Degradation Activity, Expression, and Subcellular Localization of E6 Proteins from 29 Human Papillomavirus Genotypes. *J Virol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 23];86(1):94-107. Available from: <https://bit.ly/3Zapxli> doi 10.1128/JVI.00751-11
31. Montoya-Fuentes H, Paz Ramirez-Munoz M, Villar-Calvo V, Suarez-Rincon AE, Ornelas-Aguirre JM, Vazquez-Camacho G, et al. Identification of DNA sequences and viral proteins of 6 human papillomavirus types in retinoblastoma tissue. *Anticancer Res* [Internet]. 2003 [cited 2023 Jan 23];23(3):2856-62. Available from: <https://bit.ly/40nuXRI>.
32. Palazzi MA, Yunes JA, Cardinalli IA, Stangenhuis GP, Brandalise SR, Ferreira SA, et al. Detection of oncogenic human papillomavirus in sporadic retinoblastoma. *Acta Ophthalmol Scand* [Internet]. 2003 [cited 2023 Jan 23];81(4):396-98. Available from: <https://bit.ly/3ZbVTIT> doi 10.1034/j.1600-0420.2003.00112.x
33. Orjuela M, Castaneda VP, Ridaura C, Lecona E, Leal C, Abramson DH, et al. Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma:

an alternative mechanism for tumor development. Clin Cancer Res. [Internet]. 2000 [cited 2023 Jan 23];6(10):4010-16. Available from: <https://bit.ly/3TANffN>.

34. Mohan A, Venkatesan N, Kandalam M, Pasricha G, Acharya P, Khetan V, et al. Detection of human papillomavirus DNA in retinoblastoma samples: a preliminary study. J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. 2009 [cited 2023 Jan 23];31(1):8-13. Available from: <https://bit.ly/3nf69fV> doi 10.1097/MPH.0b013e31818b373b
35. Tito A, Elida SY. Human Papillomavirus Infection as the Risk Factor to Retinoblastoma. Cermin Dunia Kedokteran [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 23];46(1):71-73. Available from: <https://bit.ly/3ZIK8K5> doi: <https://doi.org/10.55175/cdk.v46i1.540>
36. Diniz N, Melo TC, Araldi RP, Carvalho RF, Beçak W, Medeiros JW, et al. Immunohistochemical Detection of early and late Human Papillomaviruses (HPV) proteins in Retinoblastoma tumors. medRxiv [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 23]. Available from: <https://bit.ly/40jb3aa> doi: 10.1101/2020.07.16.20153882
37. Bhuvaneswari A, Pallavi VR, Jayshree RS, Kumar RV. Maternal transmission of human papillomavirus in retinoblastoma: A possible route of transfer. Indian J Med Paediatr Oncol [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 23];33(4):210-15. Available from: <https://bit.ly/40uMhUm> doi: 10.4103/0971-5851.107080
38. Trunk MJ, Wentzensen N, Doeberitz MK. Molecular pathogenesis of cervical cancer and its first steps. Pathologie [Internet]. 2005 [cited 2023 Jan 23];26(4):283-90. Available from: <https://bit.ly/3JZ9s3M> doi: 10.1007/s00292-005-0763-4
39. Alberico S, Pinzano R, Comar M, Toffoletti F, Maso G, Ricci G, et al. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. Minerva Ginecol. 1996;48(5):199-204.
40. SyrJanen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. Crit Rev Oral Biol Med [Internet]. 2000 [cited 2023 Mar 23];11(2):259-74. Available from: <https://bit.ly/3ltZa2t> doi:10.1177/10454411000110020801

41. Trottier H, Mayrand MH, Coutlée F, Monnier P, Laporte L, Niyibizi J, et al. Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Res* [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 23];2:145-52. Available from: <https://bit.ly/42BgRNY> doi: 10.1016/j.pvr.2016.07.001
42. Medeiros LR, De Moraes Ethur AB, Hilgert JB, Zanini RR, Berwanger O, Bozzetti MC, et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saúde Publica* [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 23];21(4):1006-15. Available from: <https://bit.ly/42zUvMX> doi: 10.1590/s0102-311x2005000400003
43. Costa KC, Pereyra EA, Zugaib M. Infecção pelo HPV durante o ciclo gravídico-puerperal. *Rev Ginecol Obstet* [Internet]. 2000 [cited 2023 Mar 23];11(1):62-4. Available from: <https://bit.ly/3FGxGgY>
44. Zahreddine M, Mayrand MH, Therrien C, Trevisan A, Dagenais C, Monnier P, et al. Antibodies to human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: Vertical transmission and clearance in children up to two years of age. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 23];21(100334). Available from: <https://bit.ly/3K1nLoD> doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100334
45. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology a proposal for reporting. *JAMA* [Internet]. 2000 [cited 2023 Mar 23];283(15):2008-12. Available from: <https://bit.ly/3Z8tGwC> doi: 10.1001/jama.283.15.2008
46. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510/2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* [Internet]. 2016 Apr 07 [cited 2023 Mar 23]. Available from: <http://bit.ly/2fmnKeD>
47. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting

systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 23];372(160). Available from: <https://bit.ly/3K24XFV> doi: doi.org/10.1136/bmj.n160

48. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. version 5.1.0. London: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <https://bit.ly/40s44eX>
49. Lo CK-L, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 23];14(45). Available from: <https://bit.ly/3ngGzYh> doi: 10.1186/1471-2288-14-45
50. Review Manager (RevMan) [Software]. 5th ed. UK: Cochrane; 2023 [cited 2023 Jan 21] The Cochrane Collaboration; 2014. Available from: <https://bit.ly/3Zelidl>.
51. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jan 23];64(4):383-94. Available from: <https://bit.ly/3Z8loUm> doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
52. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. Hamilton: McMaster University and Evidence Prime; 2022 [cited 2023 Jan 23]. Available from: <https://bit.ly/3z5nnyY>.
53. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med* [Internet]. 1998 [cited 2023 Mar 23];17(8):857-72. Available from: <https://bit.ly/3ndqEdd> doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e
54. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* [Internet]. 2003 [cited 2023 Mar 23];327(7414):557-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12958120/> doi: 10.1136/bmj.327.7414.557.

55. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* [Internet]. 1977 [cited 2023 Mar 23];33(1):159-74. Available from: <https://bit.ly/40vCuxo>
56. Stata Statistical: Release 14 [Software]. College Station, TX: StataCorp LP, 2015.
57. Gillison ML, Chen R, Goshu E, Rushlow D, Chen N, Banister C, et al. Human retinoblastoma is not caused by known pRb-inactivating human DNA tumor viruses. *Int J Cancer* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jan 25];120(7):1482-90. Available from: <https://bit.ly/3JX0Quu> doi: 10.1002/ijc.22516
58. Ryoo NK, Kim JE, Choung HK, Kim N, Lee MJ, Khwarg SI. Human papilloma virus in retinoblastoma tissues from Korean patients. *Korean J Ophthalmol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jan 23];27(5):368-71. Available from: <https://bit.ly/3JDFwsB> doi: 10.3341/kjo.2013.27.5.368
59. Shukla S, Bharti AC, Mahata S, Hussain S, Kumar R, Hedau S, Das BC. Infection of human papillomaviruses in cancers of different human organ sites. *Indian Journal of Medical Research*. 2009 Sep 1;130(3):222-33.
60. Jeyaprasakash K, Shanthini T, Kim U, Muthukkaruppan V, Vanniarajan A. Human papillomavirus in retinoblastoma: A tertiary eye care center study from South India. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021 [cited 2023 mar 21];69(8):2111-5. Availabe from: <https://bit.ly/42CgliQ> doi:10.4103/ijo.IJO_106_21
61. Anand B, Ramesh C, Appaji L, Kumari BA, Shenoy AM, Jayshree RS, Kumar RV. Prevalence of high-risk human papillomavirus genotypes in retinoblastoma. *British journal of ophthalmology*. 2011 Jul 1;95(7):1014-8.
62. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. [cited 2023 Jan 20]. 132 p. Available from: bit.ly/40BiYjc

63. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE- Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2023 Jan 20]. 72 p. Available from: <https://bit.ly/3luKOPc>

64. Soltani S, Tabibzadeh A, Yousefi P, Zandi M, Zakeri A, Akhavan Rezayat S, et al. HPV infections in retinoblastoma: a systematic review. Vol. 35, Journal of Clinical Laboratory Analysis. John Wiley and Sons Inc; 2021.

65. Hughes DS, Powell N, Fiander AN. Will vaccination against human papillomavirus prevent eye disease? A review of the evidence. Br J Ophthalmol [Internet]. 2008 [cited 2022 Dec 9];2008;92(4):460-5. Available from: <https://bit.ly/3n8BBfW> doi: 10.1136/bjo.2007.135038

66. Hanbazazh M, Gyure KA. Ocular human papillomavirus infections. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 25];142(6):706-10. Available from: <https://bit.ly/42vULfV> doi: 10.5858/arpa.2017-0571-RA

67. Chalkia AK, Bontzos G, Spandidos DA, Detorakis ET. Human papillomavirus infection and ocular surface disease (Review). Int J Oncol [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 25];54(5):1503-10. Available from: <https://bit.ly/3LGsqxF> doi: 10.3892/ijo.2019.4755

68. De Koning MNC, Waddell K, Magyezi J, Purdie K, Proby C, Harwood C, et al. Genital and cutaneous human papillomavirus (HPV) types in relation to conjunctival squamous cell neoplasia: A case-control study in Uganda. Infect Agent Cancer [Internet]. 2008 [cited 2023 Feb 1];3(1):1-9. Available from: <https://bit.ly/3Z7CR0j> doi: 10.1186/1750-9378-3-12

69. Ateenyi-Agaba C, Franceschi S, Wabwire-Mangen F, Arslan A, Othieno E, Binta-Kahwa J, et al. Human papillomavirus infection and squamous cell carcinoma of the conjunctiva. Br J Cancer [Internet]. 2010 [cited 2023 Feb 1];102(2):262-7. Available from: <https://bit.ly/3JZ6fBe> doi: 10.1038/sj.bjc.6605466

70. Annadanam A, Vizcaino MA, Eberhart CG, Khurshid GS, Gupta P. Long standing exophytic conjunctival papilloma infected with human papillomavirus. *J Eye Ophthalmol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 1];4(1):1-3. Available from: <https://bit.ly/3JzY9hk> doi: 10.7243/2055-2408-4-1.
71. Sjö NC, Von Buchwald C, Cassonnet P, Norrild B, Prause JU, Vinding T, et al. Human papillomavirus in normal conjunctival tissue and in conjunctival papilloma: Types and frequencies in a large series. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2007 [cited 2023 Feb 1];91(8):1014-15. Available from: <https://bit.ly/3TzX11x> doi: 10.1136/bjo.2006.108811
72. Tsai YY, Chang CC, Chiang CC, Yeh KT, Chen PL, Chang CH, et al. HPV infection and p53 inactivation in pterygium. *Molecular Vision* [Internet]. 2009 [cited 2022 Dec 9];15:1092-97. Available from: <https://bit.ly/404KOVd>
73. Liu P, Xu L, Sun Y, Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 15];142(8):1567-78. Available from: <https://bit.ly/3ZaMJ9e> doi: 10.1017/S095026881400063
74. Skoczyński M, Goździcka-Józefiak A, Kwaśniewska A. The Prevalence of Human Papillomavirus between the Neonates and Their Mothers. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 15];2015:1-7. Available from: <https://bit.ly/3LO7V1V> doi: 10.1155/2015/126417
75. Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP, Goncé A, Ros R, Pérez JM, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: A prospective study in Spain. *BMC Infect Dis* [Internet].
76. Louvanto K, Rintala MA, Syrjänen KJ, Grénman SE, Syrjänen SM. Incident cervical infections with high- and low-risk human papillomavirus (HPV) infections among mothers in the prospective Finnish Family HPV Study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jan 27];11(179):1-11. Available from: <https://bit.ly/3llazLX> doi: 10.1186/1471-2334-11-179

77. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Viol J* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jan 27];6(83):1-12. Available from: <https://bit.ly/3FKjtj8> doi: 10.1186/1743-422X-6-83
78. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Swarnavel S, Wang D, Haugen TH, et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission. *Sex Transm Dis* [Internet]. 2004 [cited 2023 Jan 27];31(1):57-62. Available from: <https://bit.ly/40687ho> doi: 10.1097/01.OLQ.0000105327.40288.DB