

**UNIVERSIDADE PAULISTA
CENTRO DE CONSULTORIA EDUCACIONAL**

PATRÍCIA LUCENA COLATINO

**HPV 16 E 18 E O DESENVOLVIMENTO DO
CÂNCER DO COLO UTERINO**

RECIFE
2010

PATRÍCIA LUCENA COLATINO

**HPV 16 E 18 E O DESENVOLVIMENTO DO
CÂNCER DO COLO UTERINO**

Monografia apresentada à Universidade Paulista e Centro de Consultoria Educacional, com exigência do Curso de Pós-graduação “Lato Sensu” em Citologia Clínica.

Orientador: M Sc. Gustavo Santiago Dimech

RECIFE
2010

PATRÍCIA LUCENA COLATINO

**HPV 16 E 18 E O DESENVOLVIMENTO DO
CÂNCER DO COLO UTERINO**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Citologia Clínica.

Recife, de Janeiro de 2010.

EXAMINADOR:

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

AGRADECIMENTOS

Aos professores da Pós-Graduação e a todos que compõem o Centro de Consultoria Educacional.

À minha família pelo apoio e incentivo.

Aos amigos de Pós-Graduação em Citologia Clínica – 2010.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta monografia.

“Se você se considerar especial, os outros vão corresponder aos seus desejos e à sua individualidade pelas próprias ações deles. Eles se espelharão em você.”

Harriet Rubin

RESUMO

O câncer do colo uterino é o segundo maior causador de morte entre mulheres, seguido apenas pelo câncer de mama. Um fator que está fortemente relacionado ao câncer cervical é a presença do Papiloma Vírus Humano (HPV), principalmente os tipos 16 e 18 que são considerados do grupo de alto risco ou oncogênicos. Outras causas para contração desse vírus são: multiplicidade de parceiros e baixa condição sócio-econômica o que torna o câncer do colo uterino um grande problema de saúde pública. Esse estudo teve por objetivo relacionar os vírus HPV tipos 16 e 18 com o câncer cervical através de levantamento bibliográfico feitos através de sites de busca. E ficou evidente que há uma forte ligação entre a presença do vírus HPV no colo cervical com o desenvolvimento do câncer uterino. Isso demonstra a necessidade de medidas preventivas como orientação e realização do exame Papanicolaou.

Palavras – chaves:

papiloma vírus humano - câncer de colo uterino - prevenção.

ABSTRACT

The cervical cancer is the second leading killer among women, followed only by breast cancer. One factor that is strongly associated with cervical cancer is the presence of Human Papilloma Virus (HPV), mainly types 16 and 18 which are considered the high risk group or oncogenic group. Other causes for the contraction of this virus are: multiple partners and low socioeconomic status which makes the cervical cancer a major public health problem. This study aimed to relate the HPV types 16 and 18 with cervical cancer through a literature review using internet search engines. This study made it clear that there is a strong link between the presence of HPV in the cervix with the development of uterine cancer. This is demonstrated the need for preventive measures such as orientation and execution of the Pap Smear.

Keywords:

human papillomavirus - cervical cancer - prevention.

SÚMARIO

INTRODUÇÃO	09
1 CÂNCER DO COLO UTERINO	10
1.1 ANATOMIA DO ÚTERO	12
1.2 DIAGNOSTICO	12
1.3 FATORES DE RISCO	14
1.4 PREVENÇÃO	14
1.5 TRATAMENTO	15
2 HPV E O CÂNCER DO COLO UTERINO	17
2.1 PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)	18
2.2 HISTÓRICO	19
2.3 A INDUÇÃO DO CÂNCER PELO HPV	19
2.4 CLASSIFICAÇÃO DO HPV	21
2.5 HPV TIPOS 16 E 18	22
2.6 DETECÇÃO DO HPV	23
2.6.1 REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE	23
2.6.2 CAPTURA HÍBRIDA	24
2.7 PREVENÇÃO	25
CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	27

INTRODUÇÃO

O termo câncer refere-se a um grupo com mais de 100 doenças que possuem como similaridade o crescimento celular desordenado com capacidade infiltrativa e possibilidade de metástases. A etiologia, embora seja desconhecida, tem relação com alterações nos genes que atuam na regulação do crescimento, desenvolvimento e proliferação celular.

Dentre os cânceres, chama-se atenção para o do colo do útero por ser o segundo mais comum no público feminino em países em desenvolvimento e no mundo, seguido apenas pelo câncer de mama. O Brasil é um dos países com maior incidência da doença, chegando a ocupar as primeiras posições em termos de mortalidade.

O câncer do colo do útero é considerado uma neoplasia que pode ser prevenida, uma vez que estes tumores têm uma progressão relativamente lenta e existe uma forma simples e relativamente eficiente de detecção das lesões precursoras. O seu perfil epidemiológico é de uma doença relacionada à atividade sexual, etiologicamente relacionada a um agente sexualmente transmissível, o papilomavírus humano (HPV).

As variáveis de risco clássicas para o câncer do colo do útero são essencialmente as mesmas atribuídas à infecção genital por HPV, sendo as mais importantes o número de parceiros sexuais e a idade precoce do primeiro coito. Em torno de 90% dos tumores malignos e lesões precursoras cervicais contem o material genético de alguns tipos destes vírus, reforçando o seu papel na indução destas neoplasias. Além disso, freqüências relativamente altas de mulheres normais estão infectadas por HPV (entre 15 - 40%), sendo que a prevalência é maior entre adolescentes e mulheres jovens. Entretanto, apenas uma pequena porcentagem delas desenvolverá câncer de colo uterino, o que está na dependência de uma série de fatores, conforme discutido adiante.

Os vários estudos epidemiológicos realizados em todo o mundo, inclusive no Brasil, revelam essencialmente as mesmas prevalências de infecção pelo HPV. Os tipos encontrados não diferem grandemente de uma região geográfica a outra, sendo HPV 16 e 18 os tipos mais prevalentes em todo o mundo, tanto em epitélios normais quanto em neoplasias. Além disso, alguns estudos começam a indicar que

o risco de desenvolvimento ou progressão de uma lesão precursora no colo do útero é significativamente maior naquelas pacientes que portam vírus de alto risco em suas células cervicais.

Existem dois tipos histológicos básicos do câncer do colo uterino: o epidermóide e o adenocarcinoma. O primeiro possui uma incidência maior e surge predominantemente na junção escamo-colunar. Já o adenocarcinoma tem seu desenvolvimento no epitélio glandular da endocérvice.

Vários são os fatores envolvidos na causa do câncer do colo do útero, tais como: baixa condição sócio-econômica, início precoce das relações sexuais, multiplicidade de parceiros, tabagismo, higiene inadequada da genitália e uso prolongado de anticoncepcionais de via oral. Todavia, o fator de risco mais preocupante são as infecções pelo Papilomavírus Humano - HPV.

HPV é o nome dado a um grupo viral que inclui mais de 180 tipos diferentes de vírus, sendo transmitido sexualmente e atingindo mulheres e homens sexualmente ativos. Sua transmissão é por contato direto, de pele a pele ou pele-mucosa, durante as relações sexuais vaginais, anais e orais com alguém infectado.

O HPV tem papel importante no desenvolvimento da neoplasia das células do colo do útero e na sua transformação em células cancerosas principalmente quando se trata dos tipos 16 e 18 por fazerem parte do grupo de alto risco de HPV.

Assim este estudo tem por objetivo descrever os aspectos relacionados ao desenvolvimento do câncer do colo do útero, tais como fatores de desencadeantes, formas de diagnóstico, prevenção e tratamento, assim como destacar a influência da infecção pelo HPV, principalmente os tipos 16 e 18 no surgimento deste tipo de câncer.

1 CÂNCER DO COLO UTERINO

O câncer do colo uterino é uma neoplasia maligna, que ocorre no epitélio da cérvice uterina, proveniente de alterações celulares que vão evoluindo de forma insignificante, terminando no carcinoma cervical invasor, vindo ocorrer em períodos que variam de 10 a 20 anos (BARROS, MARIN e ABRÃO, 2002).

Segundo Zelmanowicz (2010, online): “O câncer de colo uterino é o segundo mais comum entre as mulheres no Brasil, correspondendo a, aproximadamente, 24% de todos os cânceres”. Este dado demonstra a importância da preocupação

não só com as estatísticas da Organização Mundial de Saúde como também em projetos que apresentam preocupação com a saúde da mulher.

É importante salientar que com aproximadamente 500 mil casos novos por ano no mundo, esse tipo de câncer é o responsável pela morte de 230 mil mulheres anualmente. No Brasil, para 2010, são esperados 18.430 com um risco estimado de 18 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2010a, online).

Sabe-se hoje que o surgimento do câncer do colo do útero está associado à infecção por um dos 15 tipos oncogênicos de HPV (INCA, 2010a, online).

Segundo Queiroz (2008, p. 9): “O câncer do colo do útero é uma doença de crescimento lento e silencioso. A detecção precoce desse tipo de câncer ou de lesões precursoras é plenamente justificável, pois a cura pode chegar a 100% e, em maioria a resolução ocorrerá ainda em nível ambulatorial”.

Medeiros (2005, p. 225) também expressa o seguinte conceito sobre este tipo de câncer ao afirmar: “O câncer de colo uterino se configura como um importante problema de saúde pública, principalmente em decorrência da crescente exposição a fatores de risco ambientais e da modificação de hábitos de vida da população”.

O exame citológico, auxiliado pela colposcopia, traz uma boa contribuição para o conhecimento dessas lesões e indução do seu tratamento, com conseqüente redução na taxa de cânceres invasivos (GOMPEL e KOSS, 1997; PINHO e MATTOS, 2002).

Segundo Queiroz (2008, p. 8-9), a prevenção primária é quando se evita o aparecimento da doença por meio da intervenção no meio ambiente e em seus fatores de risco, como o estímulo ao sexo seguro, correção das deficiências nutricionais e diminuição da exposição ao tabaco.

O Papanicolaou é um dos mais importantes exames para prevenção da saúde da mulher. É um exame simples, foi criado pelo Dr. George Papanicolaou em 1940. O sucesso do teste é porque ele pode detectar as neoplasias que precedem o câncer. (SCHMIDT; DUNCAN; GIUGLIANI, 2004, p. 36).

Segundo Zelmanowicz (2010, p. 8), prevenir o aparecimento de um tipo de câncer é diminuir as chances de que uma pessoa desenvolva essa doença através de ações que a afastem de fatores que propiciem o desarranjo celular que acontece nos estágios iniciais, quando apenas algumas poucas células estão sofrendo agressões que podem transformá-las em malignas. Além disso, outra forma de prevenir o aparecimento de câncer é promover ações de orientação de uma forma

qual por motivos muitas vezes desconhecidos, estão menos associadas ao aparecimento desses tumores.

1.1 ANATOMIA DO ÚTERO

O útero é um órgão do sistema reprodutivo feminino que abriga o embrião e no qual este permanece e se desenvolve até o nascimento. Tem em geral a forma de uma pêra invertida e fica envolvido pelo ligamento lardo (DÂNGELO e FATTINI, 2003).

Este órgão é constituído por quatro partes, são elas: fundo, corpo, istmo e cérvix. Na qual a porção que fica acima se denomina fundo, à ela esta ligada o corpo, a principal porção do útero. O corpo comunica-se com as tubas uterinas e estende-se até uma região estreitada interior chamada ístmo. O ístmo mede cerca de 1 cm e dele segue-se a cérvix (ou colo do útero) que faz projeção na vagina e comunica-se com ela pelo óstio do útero, onde a cérvix tem sua extremidade voltada para trás e para baixo. Vale ressaltar que a forma, tamanho, posição e estrutura do útero podem variar de pessoa para pessoa.

Ainda sobre o útero, o mesmo apresenta três camadas. O endométrio é a camada interna que sofre modificações de acordo com as fases do ciclo menstrual e na gravidez, o miométrio, ou parte média, constitui a maior parte da parede uterina e é formado por fibras musculares lisas. Outra camada é a externa ou perimétrio, representada pelo peritônio. Mensalmente, o endométrio sofre várias modificações e se prepara para receber o óvulo fecundado, se não houver fecundação, esta camada de endométrio que se formou e se preparou para receber o embrião descama, ocorrendo uma eliminação sanguínea pela vagina, o que chamamos de menstruação (DÂNGELO e FATTINI, 2003).

1.2 DIAGNOSTICO

O diagnóstico precoce do câncer de colo do útero, assim como de vários outros tipos de câncer é muito importante. Se o câncer de colo uterino for descoberto em fase inicial, a maioria das mulheres pode ser tratada. Quando a paciente é diagnosticada com câncer cervical invasivo, o estadiamento clínico estima a extensão da doença, de modo que o tratamento pode ser planejado de maneira mais

específica e o prognóstico seja previsto de forma razoável. De acordo com o INCA (2010b, on line), os diagnósticos podem ser obtidos através de:

- Anamnese - Deve ser dirigida principalmente aos fatores de risco e aos sinais e sintomas relacionados ao câncer.
- Exame físico - Incluir palpação do fígado, regiões supraclaviculares e inguinais para excluir metástases quando se estiver diante de doença localmente avançada.
- Exame especular - Pode mostrar lesão exofítica, endofítica, ulcerativa ou polipóide, porém, se o tumor se origina do epitélio glandular no canal cervical, a ectocérvice pode parecer macroscopicamente normal. O tamanho da cérvice é melhor determinado pelo toque retal, o qual também é necessário para detecção da extensão da doença ao paramétrio.
- Citologia oncótica - É o principal método de rastreamento do câncer cervical, embora o tecido necrótico, sangramento e células inflamatórias possam prejudicar a visualização de células neoplásicas. A taxa de falso negativo da citologia pode ultrapassar 50%. Assim, um esfregaço negativo em uma paciente sintomática nunca deve ser considerado como resultado definitivo.
- Colposcopia e Biópsia - São etapas fundamentais na confirmação do carcinoma invasor do colo uterino, tendo a primeira finalidade delimitar a extensão da doença no epitélio da cérvice.

A biópsia torna-se relevante quando o exame citológico confirma lesões francamente invasivas, porém, necessitará complementação toda vez que a profundidade de invasão for menor do que 5 mm e a extensão inferior a 7 mm (microinvasão). Nesses casos, estará indicada a biópsia alargada, a conização ou a exérese da zona de transformação (ZT), na dependência do aspecto macroscópico e/ou colposcópico.

O médico deve preencher o prontuário com a representação gráfica da lesão, tamanho, localização e extensão da mesma, e com indicação dos locais em que foram realizadas as biópsias.

Já o diagnóstico das lesões precursoras do câncer do colo do útero, produzidas pelos papilomavírus, é feito através do exame citológico (exame preventivo de Papanicolaou). O diagnóstico para identificação do vírus é confirmado através de exames laboratoriais de diagnóstico molecular, onde os mais usados são: Captura Híbrida e o PCR (Reação em Cadeia Polimerase).

1.3 FATORES DE RISCO

Em vários estudos epidemiológicos realizados no século XX foram observados que o risco de câncer cervical está fortemente influenciado pelo comportamento sexual e o baixo nível sócio econômico. A idade precoce do início da vida sexual, a multiplicidade de parceiros e a infecção com outras DST's, em mulheres com carcinoma cervical, levaram à pesquisa de possíveis fatores transmissíveis sexualmente (DE PALO, 1996).

Existem outros fatores de risco associados ao câncer do colo uterino, tais como: os tipos oncogênicos de Papilomavirus Humano (HPV), relação sexual precoce, múltiplos parceiros sexuais, multiparidade, uso prolongado de anticoncepcionais orais, tabagismo, baixo nível socioeconômico (BOSCH *et al.*, 1995; SCHIFFMAN *et al.*, 1996; WALBOOMERS *et al.*, 1999; FRANCO *et al.*, 1999; FERENCZY e FRANCO, 2002, IARC 2005).

Todas as mulheres estão sujeitas a contrair o vírus HPV, e, conseqüentemente desenvolver câncer do colo uterino, mas existe um perfil da população feminina mais vulnerável ao mesmo, como citado acima.

1.4 PREVENÇÃO

O exame de Papanicolaou é o método mais eficaz na prevenção do câncer uterino, pois, ele pode detectar as lesões pré-cancerosas causadas pelo HPV que, tratadas, detêm o problema antes que ela assuma a forma invasiva. Geralmente este exame é solicitado durante o exame ginecológico e consiste na análise

microscópica de células do colo de útero obtidas através de uma raspagem da ectocérvice e da endocervice. (SILVEIRA; PESSINI, 1994).

Todas as mulheres sem precedentes de câncer devem fazer o Papanicolaou anual a partir da primeira relação sexual. A partir dos 30 anos, mulheres que tiveram três exames de Papanicolaou normais seguidos podem fazer o teste a cada 2 anos, ou fazer o Papanicolaou a cada 3 anos junto com o teste de DNA de HPV. Mulheres expostas a certos fatores de risco (portadoras do HIV ou com problemas de sistema imunológico) devem fazer o exame semestralmente. Mulheres que tiveram câncer de colo e já foram devidamente tratadas, devem continuar a se submeter ao Papanicolaou.

A Vacina não serve para quem já tem o vírus HPV, mas deve ser aplicada em adolescentes antes do início da vida sexual. Já está disponível no Brasil, mas o custo é muito alto, não atendendo as classes de risco. Sua eficácia é contra os tipos 16 e 18 do vírus, que respondem em até 70% dos casos de câncer de útero, e as variedades 6 e 11, responsáveis por 90% dos casos de condiloma (verrugas genitais).

1.5 TRATAMENTO

As opções de tratamento para o câncer de colo de útero dependem do estágio da doença. De acordo com Rivoire (2001), basicamente, existem três opções: cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

1.5.1 Cirurgia

Algumas envolvendo apenas a lesão e outras compreendendo a remoção do útero (histerectomia). Entre as mais usadas estão:

- Cirurgia a laser: o laser é usado para queimar as células ou remover uma pequena amostra de tecido para análise. O procedimento é usado apenas nos casos de câncer pré-invasivo, ou seja, superficial.
- Conização ou biópsia em cone: é a retirada de uma porção do colo de útero em forma de cone. Muitas vezes é usada como o único tratamento nos casos de

neoplasia intra-epitelial (NIC) do colo do útero, ou seja, quando ainda não há invasão dos tecidos.

- Histerectomia vaginal simples: é a retirada do colo de útero através da vagina
- Histerectomia abdominal: é a remoção do útero e colo do útero por meio de incisão abdominal.
- Histerectomia radical (histerectomia total ampliada ou operação de Wertheim-Meigs): consiste na retirada do útero com os seus ligamentos (paramétrios) e da parte superior da vagina. Geralmente, é associada à remoção dos gânglios linfáticos (linfonodos) retroperitoneais pélvicos e até para-aórticos (linfadenectomia retroperitoneal).
- Exenteração pélvica: além da retirada de colo do útero, útero e gânglios linfáticos, neste procedimento outros órgãos podem ser removidos.

1.5.2 Radioterapia

O tratamento é realizado através de raios de alta energia para matar células cancerosas ou encolher tumores. Pode vir de fonte externa ou interna (braquiterapia). Nesta última, o material radiativo é colocado diretamente no colo do útero através de tubos ou agulhas.

1.5.3 Quimioterapia

Na quimioterapia a paciente realiza o tratamento através do uso de medicamentos, injetados ou administrados por via oral, que caem na corrente sanguínea e atingem todo o organismo. A quimioterapia não mata atinge as células cancerosas, mas afeta também as normais, provocando efeitos colaterais (RIVOIRE, 2001, 72-261p).

2 O HPV E O CÂNCER DO COLO UTERINO

De acordo com Rosenblatt e colaboradores (2005), cerca de 50% de toda a população mundial sexualmente ativa, em algum momento de sua vida, entrou ou entrará em contato com HPV. O mesmo autor estima que 30 milhões de pessoas, em todo o mundo, apresentem lesões do tipo verruga genital (condiloma acuminado), 10 milhões de pessoas apresentem lesões intra-epiteliais de alto grau em colo uterino e que 500 mil novos casos de câncer de colo uterino surjam anualmente.

No Brasil, segundo informações do Instituto Nacional do Câncer (INCA), são identificados anualmente cerca de 18.000 novos casos de câncer de colo uterino em decorrência da contaminação pelo HPV, dos quais 4.000 casos são fatais. (INCA, 2009, online.).

Segundo Passos e Passos (2005), 11% de todos os casos de câncer que acometem as mulheres têm como causa o HPV. Este vírus não causa apenas lesões no colo do útero, mas também causa lesões na vulva, na vagina, no ânus, na orofaringe, na cavidade bucal e na laringe, podendo levar ao desenvolvimento de câncer nestas regiões.

Embora a maioria das lesões na pele e nas mucosas causadas pelo HPV não se transforme em câncer, autores como Rosenblatt e colaboradores (2005) ressaltam que os condilomas acuminados causam, por vezes, altos custos orçamentários para tratamento.

Porém, graças às novas técnicas de diagnóstico da biologia molecular desenvolvidas nos últimos anos, tem-se contribuído significativamente para o estudo dos tipos vírus (OLIVEIRA et al., 2003; CASTRO et al., 2004).

De acordo com Rosenblatt e colaboradores (2005) e Nadal e Manzione (2006), estudos que avaliaram cerca de 1.000 mulheres com carcinoma, 99,7% dos casos apresentam contaminação pelo HPV.

Segundo os mesmos autores, de todos os tipos de HPV conhecidos, os do tipo 16 e 18 são hoje assumidos como carcinogênicos, e estão presentes em mais de 50% dos casos de câncer de colo do útero em todo o mundo. Além destes, os autores Oliveira e colaboradores (2003); Sarian e colaboradores (2003); Castro e colaboradores (2004); Campos e colaboradores (2005); Rosenblatt e colaboradores (2005); Souto, Falhari e Cruz (2005); Queiroz (2006); Nadal e Manzione (2006) e

Silva e colaboradores (2006) relatam que HPV dos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 são considerados como sendo de alto risco e, estão fortemente associados à etiopatogenia do câncer de colo de útero.

Por tanto, para Rosenblantt (2005) e Nadal e Manzione (2006) uma das possíveis explicações para a disseminação do HPV e a sua alta relação com o desenvolvimento do câncer de colo de útero são os fatores de risco, como por exemplo, multiplicidade de parceiros e início precoce da atividade sexual junto com a falta de orientação à população.

2.1 O PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)

O HPV é um DNA-vírus que atinge grande parte da população sexualmente ativa. Dependendo de sua linhagem poderá além de causar lesões condilomatosas, desenvolver neoplasias intra-intraepiteliais com a maior possibilidade de desenvolvimento de câncer de colo uterino, da vulva, da vagina ou da região anal, que são potencializados quando associados a fatores de risco. (BRASIL, 2006a).

Dentre a família papiloma vírus da qual se origina o papiloma vírus humano existem diversos subgrupos e segundo Brasil (2006a) “100 tipos são reconhecidos atualmente, 20 dos quais podem infectar o trato genital”.

Dentre os vários subgrupos do HPV existem alguns que oferecem maiores riscos de desenvolvimento de neoplasias que são os chamados: grupo de alto risco, nos quais se enquadram os tipos 16 e 18.

Visando uma abordagem mais simples de identificação, o HPV é dividido entre os que atingem as mucosas genitais, orais e respiratórias, e os que atingem a região cutânea como, por exemplo, áreas extragenitais. Porém, não se deve considerar que esta divisão será aplicada conforme a regra, pois pode ocorrer de lesões cutâneas estarem associadas à HPV de mucosas genitais (PALO et al. 1996).

Outra divisão possível para o HPV é através do seu potencial oncogênico. Pois, existem subtipos de HPV que são classificados como sendo de baixo risco, devido à sua associação com condilomas são eles: 6, 11, 42, 43 e 44. Outros são classificados como subtipos de alto risco, os quais podem causar lesão intra-epitelial de alto grau, vindo a desenvolver câncer do colo uterino seus agentes principais são: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 (BRASIL, 2006b).

Não se tem como definição a real duração do processo infeccioso causado pelo vírus HPV, pôde-se observar que a doença permanece por anos ou décadas sem que haja nenhuma sintomatologia, ou segundo Rama et al. (2005), pode ser transitório sem lesões intra-epiteliais devido à neutralização de anticorpos.

O fato da doença se apresentar de forma latente dificulta relacionar com exatidão o intervalo de tempo entre a contaminação e o desenvolvimento de uma lesão, pois sua recidiva pode estar relacionada com a reinfecção com o parceiro. Neste caso, o indivíduo pode ser portador de um ou mais tipos de HPV. Tanto é que atualmente, o HPV é a DST que mais atinge mulheres no mundo, e o mais importante precursor de câncer cervical (BRASIL, 2006b).

2.2 HISTÓRICO

As lesões causadas pelo HPV vêm sendo descritas ao longo do tempo, iniciando na antiguidade, passando por algumas descobertas até os dias de hoje.

Antigamente já havia relatos de lesões cutâneas, porém, lesões estas, não diferenciadas das sífilíticas e gonorréicas. Mas suspeitava-se de sua transmissão ser através do contato sexual (CAMPOS, 2003; PALO et al. 1996).

Com o passar dos séculos, foram surgindo as primeiras descobertas sobre a etiologia do Papiloma Vírus Humano, o qual foi caracterizado pela primeira vez em 1907 por Ciuffo, como agente causador das verrugas humanas. Porém, somente em 1933 foi isolado o vírus do HPV por Richard Shope (INFORMATIVO ABRIL, 2005; PALO et al. 1996).

Ao longo da história do papiloma vírus humano, não houve muito esclarecimento sobre sua verdadeira etiologia, mas foi só no século XX que tornou-se evidente sua transmissão através de contato sexual. E mesmo com tantas descobertas foi somente na década de 70, a partir da biologia molecular que se pôde pesquisar melhor o vírus (CAMPOS, 2003; PALO et al. 1996).

2.3 A INDUÇÃO DO CANCER PELO HPV

São vários os fatores de risco existentes para indução do câncer de colo uterino, mas um merece atenção especial: o Papilomavírus Humano (INCA, 2009, online).

De acordo com Ramos (2006) uma das características desse vírus é que ele pode ficar instalado no corpo por muito tempo sem se manifestar, entrando em ação, em determinadas situações como na gravidez, ou em uma fase de estresse, quando a defesa do organismo diminui.

O Papilomavirus Humano são vírus da família Papovaviridae, existindo 100 subtipos diferentes, mas somente os de alto risco estão relacionados a tumores malignos. Esse grupo de HPV está presente em mais de 90% dos casos de câncer do colo do útero (INCA, 2006, on line.).

É um vírus transmitido pelo contato sexual que afeta a área genital tanto de homens como de mulheres. Alguns deles causam apenas verrugas comuns no corpo, outros infectam a região genital, podendo ocasionar lesões, que se não tratadas, podem evoluir para câncer de colo do útero (RAMOS, 2006, p.01).

Quando um indivíduo é infectado pelo HPV, o organismo pode reagir de três formas:

1. O sistema imunológico elimina o vírus sem que ocorra nenhuma manifestação clínica na maioria dos indivíduos (>90%).
2. Em um pequeno número de casos, o vírus pode se multiplicar e então provocar o aparecimento de lesões vistas a “olho nu” (condilomas).
3. O vírus pode permanecer “adormecido” (latente) dentro da célula por vários anos, sem causar nenhuma manifestação clínica. A diminuição da imunidade pode desencadear a multiplicação do HPV e, conseqüentemente, provocar o aparecimento de lesões. (PARELLADA, 2008, p.02)

Homens e mulheres que estão infectados pelo HPV e que não possuem sinais clínicos do vírus, na maioria das vezes desconhecem que são portadores do HPV, e que podem transmitir o vírus aos seus parceiros sexuais. Contudo, a evolução, a manifestação e o tratamento são diferentes no homem e na mulher, isto se deve, principalmente, às diferenças anatômicas e hormonais existentes entre os sexos. Na mulher existe um ambiente mais favorável para o desenvolvimento e multiplicação do HPV, podendo ocorrer complicações mais sérias, como lesões, que se não tratadas podem evoluir para câncer (PARELLADA, 2006, p.03).

Na maior parte das vezes a infecção pelo HPV não apresenta qualquer sintomatologia. Em seus estágios iniciais, podem ser tratadas com sucesso, porém, quando não tratadas precocemente podem progredir para o câncer cervical. Geralmente, esta infecção não resulta em câncer, mas é comprovado que 99% das mulheres que têm câncer do colo uterino foram antes infectadas por este vírus (RAMOS, 2006, p.01).

A melhor forma para não contrair o vírus é a prevenção através do uso de preservativos durante a relação sexual. Apesar de ser um bom método preventivo, a vacina ainda é um método de custo muito elevado que não atende a realidade da classe de baixa renda, que é o grupo mais atingido pelos vírus.

2.4 CLASSIFICAÇÃO DO HPV

Os HPVs são classificados em tipos com base na seqüência de DNA. Se a seqüência de nucleotídeos de uma região curta, altamente conservada, encontrada em todos os papilomavírus, variar mais de 10% todas as outras seqüências conhecidas de HPV, a amostra é definida como sendo um novo genótipo. De acordo com esse esquema, existe atualmente cerca de 90 tipos conhecidos de papilomavírus humanos que estão divididos em vários subtipos.

Os HPV tipo 1 e 4 foram os primeiros a serem descobertos por que são encontrados na maioria das verrugas cutâneas. Os HPV das verrugas genitais são normalmente do tipo 6, 11, 16, 18, 31, 33 e 35. Esses tipos de HPV causam verruga no pênis, na vulva e nos anus, e são capazes de infectar o epitélio mucoso da vagina, da cérvix e da orofaringe. Os tipos de HPV associado à região genital foram identificados posteriormente, pois a quantidade de DNA, presentes nas lesões genitais é muito pequena, desse modo sua identificação teve que esperar pelo o advento da tecnologia do DNA recombinante. O baixo conteúdo de DNA e de partículas virais em verrugas genitais é suficiente para propagar a infecção, pois a transmissão do vírus durante o contato sexual ocorre com muita eficácia. Em geral, cada tipo de HPV está normalmente associado à infecção de uma região anatômica específica ou de um epitélio. Por exemplo, o HPV-1 é encontrado com mais freqüência nas verrugas plantares. O HPV- 2 causam verrugas cutâneas comuns, mais foram encontrados em verrugas genitais. O HPV- 6 e o HPV- 16, que causam

tipicamente lesões genitais, também têm sido isolados frequentemente em verrugas cutâneas (MOSELIO, 2002).

Os tipos de HPV variam quanto ao tropismo celular, associação às diferentes lesões e potencial oncogênico. De acordo com a homologia na sequência de DNA e a associação com as lesões clínicas, os HPVs podem ser agrupados inicialmente em tipos cutâneos e mucosos (Gross, Barrasso, 1999).

Com aproximadamente 40 tipos que infectam a área genital, destes alguns têm potencial oncogênico como já dito acima, particularmente os HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 54, 56, 58, 59, 60 e 66 (Garland, 2002).

Os tipos oncogênicos prevalentes mundialmente são: 16, 18, 45, 31, 33, 58, 52 e 35. Os tipos genitais de HPV podem ser classificados segundo o risco que conferem ao desenvolvimento de lesões neoplásicas do colo uterino em:

Tipos de baixo risco: HPV's 6, 11, 40, 42, 43 e 44), causadores de verrugas genitais externas (condiloma acuminado) e lesões benignas do colo uterino.

Tipos de alto risco: HPV's tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, e 68 encontrados em lesões de alto grau e carcinoma invasor.

Tipos de risco intermediário: 26, 34, 53, 54, 55, 61, 62, 66, 73, 82, 83 entre outros (JACOBS *et al.*, 1997, 2000; VAN DEN BRULE *et al.*, 2002).

Os HPV de alto risco são detectados em 50-80% das lesões de alto grau (NIC-II e NIC-III) e em 99,7% dos casos de câncer invasor do colo uterino.

2.5 HPV TIPOS 16 E 18

A infecção por HPV de alto risco, principalmente a infecção pelos tipos mais prevalentes, 16 e 18, representa atualmente o fator de risco mais importante na gênese do carcinoma de colo uterino.

Segundo Rama (2006) o HPV 16 e 18 são os responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer do colo do útero, sendo que os tipos de HPV 6 e 11 causam aproximadamente 90% das condilomas genitais e cerca de 10% das lesões displásicas de baixo grau do colo do útero.

Dentre os mais de 100 tipos conhecidos de HPV, cerca de 35 são considerados de alto risco, sendo destes o HPV-16 o mais freqüente.

A história natural do carcinoma do colo uterino pode ser dividida em três fases: a primeira quando está presente a infecção por HPV, sem outras manifestações

detectáveis; a segunda quando já estão presentes alterações morfológicas das células do epitélio do colo uterino, que caracterizam as lesões intra-epiteliais; e a terceira quando a lesão atravessa a membrana basal do epitélio, caracterizando o carcinoma invasor.

Segundo Nelson (2010), O teste para o DNA do papilomavírus Humano (HPV) tem se tornado um método adjunto à citologia, em muitos países que realizam rastreamento para câncer cervical, e a maioria dos exames concentra-se nas duas formas do vírus que são mais prevalentes neste tipo de câncer HPV 16 (encontrado em 51% dos casos) e HPV 18 (em 16%). Entretanto, um recente estudo sugere que o teste para o DNA do HPV 18 não é útil, clinicamente.

Observa-se que o HPV tipo 18 apresenta percentagem menor do que as do HPV 16 nos prejuízos causados no câncer cervical invasivo, os pesquisadores descobriram que seus níveis de DNA eram maiores entre as mulheres com evidências de uma lesão escamosa intraepitelial benigna; intermediários entre aquelas com neoplasia intraepitelial cervical de graus 2 ou 3 e menores entre as com achados citológicos normais (NELSON, 2010, p. 4).

Mesmo com relevantes estudos práticos, infelizmente não houve diminuição da ação do HPV tipo 16 e 18 na relação com o câncer do colo do útero.

2.6 DETECÇÃO DO HPV

Atualmente, as duas principais abordagens usadas para detecção molecular do HPV são: 1) PCR com iniciadores comuns que amplificam parte do gene L1 do capsídeo viral, o qual é altamente conservado entre os HPVs anogenitais; 2) teste de captura híbrida, que detecta os principais tipos de HPVs, de alto e baixo risco, mediante a formação de híbridos DNA-RNA; o método não distingue os tipos virais (CARESTIATO et al, 2006; CLIFFORD et al, 2006b; GIOVANELLI et al, 2004; IFTNER, VILLA, 2003; JACOBS et al, 1999; LEE et al, 2005; NELSON et al, 2000; TOZETTI et al, 2006).

2.6.1 Reação em Cadeia da Polimerase

A técnica de PCR, desenvolvida por Kary Mullis no fim da década de 1980, consiste na replicação “in vitro” de segmentos específicos de DNA pela enzima DNA

polimerase (SAIKI, 1988). Por sua elevada sensibilidade e facilidade na interpretação dos resultados, tem sido o método de escolha para detecção do HPV, para investigação científica e para estudos epidemiológicos (ELUF-NETO et al, 1994).

Para a detecção molecular do HPV por PCR têm sido desenvolvidas e usadas várias combinações de iniciadores genéricos para amplificar fragmentos de DNA de diferentes regiões do genoma viral (CHAN et al, 2006; HARNISH et al, 1999; HUBBARD, 2003; HUSNJAK et al, 2000; IFTNER, VILLA, 2003; KADO et al, 2001; KARLSEN et al, 1996; LEVI et al, 2002; QU et al, 1997; SNIJDERS et al, 1990).

Estudos que avaliaram diferentes sistemas de iniciadores sugeriram que, para identificar todas as amostras infectadas com HPV, é necessário o uso de mais de um sistema simultaneamente. Além disso, a sensibilidade e a especificidade da PCR podem variar de acordo com o sistema de iniciadores utilizados, o tamanho do fragmento amplificado, as condições de reação e a qualidade da DNA polimerase utilizada (CASTLE et al, 2002), bem como o espectro de tipos detectados e a capacidade de detecção de infecções múltiplas (de FREITAS et al, 2007; IFTNER, VILLA, 2003), pois alguns iniciadores podem amplificar preferencialmente certos tipos de HPV e, com isto, subestimar a prevalência da infecção por múltiplos tipos (CLIFFORD et al, 2006b; FEOLI-FONSECA et al, 2001).

2.6.2 Captura Híbrida

O sistema de captura híbrida, realizado em microplacas, emprega uma solução hibridizadora que utiliza anticorpos na captura do DNA viral com amplificação do sinal, o qual é detectado por quimioluminescência. Amostras contendo DNA hibridam-se com o coquetel de sondas específicas de RNA-HPV. O resultado dos híbridos RNA-DNA é capturado sob a superfície da microplaca recoberta com anticorpos específicos para os híbridos RNA-DNA (CARVALHO; OYAKAWA 2000).

O método de captura híbrida é muito eficaz na detecção do vírus, sua sensibilidade é tão boa quanto a do PCR, mas ao contrário da reação em cadeia Polimerase, não existe risco de contaminação.

Portanto o teste de Captura Híbrida para HPV é capaz de detectar 18 tipos virais. O grupo A possui sondas para os HPVs de baixo risco (6, 11, 42, 43 e 44) e o

grupo B, sondas para os tipos de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) (CARVALHO; OYAKAWA 2000).

2.7 PREVENÇÃO

Através das estratégias de prevenção ao câncer de colo do útero consistem no diagnóstico precoce das lesões pré-malignas, a partir de técnicas de rastreamento ou screening compreendidas pela citologia oncótica ou teste de Papanicolaou. O exame citológico ou teste de Papanicolaou, dentre os métodos de detecção, é considerado o mais efetivo e eficiente a ser aplicado coletivamente em programas de rastreamento do câncer cérvico-uterino. (BAGARELLI; OLIANI, 2004).

Segundo Fernandes et al. (2001) as primeiras iniciativas para implantar a diminuição do câncer do colo uterino ocorreram no final da década de 60, com progressos limitados ao longo da década de 70.

De acordo com Pinelli (2002) o controle do câncer de colo uterino deve envolver conjuntos de ações educativas com a finalidade de atingir grande parte das mulheres de risco, além da realização do Papanicolaou periodicamente. Através de programas de prevenção clínica e educativa, esclarecimentos sobre como prevenir a doença, sobre as vantagens do diagnóstico precoce, as possibilidades de cura, sobre o prognóstico e a qualidade de vida.

É fundamental que os serviços de saúde orientem o que é e qual a importância do exame preventivo, pois a sua realização periódica permite reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero na população mais vulnerável (INCA, 2010. on line).

CONCLUSÃO

Através desse estudo concluiu-se que o câncer do colo de útero é muito comum no Brasil e responsável ainda por um número elevado de morte entre a população feminina.

Sabe-se que existem vários fatores de risco que podem desencadear o câncer de colo útero, entre os vários tipos de câncer este apresenta elevadas chances de cura, pois há possibilidade de prevenção e detecção precoce.

Sendo assim, torna-se importante a ação dos programas de saúde para orientação da população quanto a realização periódica dos exames preventivos e hábitos educativos como o uso de preservativos para evitar a contração do HPV.

Fica claramente nítido, que, fatores quando em associação ao vírus HPV, aumentam, as chances de desenvolver um câncer de colo uterino, cabendo aos profissionais da saúde, uma melhor abordagem dos principais pontos de orientação, prevenção e tratamento.

As orientações devem abordar os principais tópicos de riscos, como fatores hormonais, que envolvem gravidez e uso continuado de contraceptivo oral, além do tabagismo, os quais acarretam mudanças que facilitam o desenvolvimento do câncer e multiplicidade de parceiros.

Ficou evidente a necessidade de outros métodos para real diagnóstico, quando se refere ao HPV. É devido à prevenção principalmente do vírus, que é de total importância para a sociedade, sua disponibilização nos serviços públicos, apesar de ser uma realidade distante devido ao seu alto custo.

Os exames colposcópico e histopatológico fazem uma investigação mais detalhada, por serem métodos confirmatórios.

A aplicação da vacina, sem dúvida é o melhor meio de prevenção contra o HPV. No entanto, seja pela carência de conhecimento ou pela impossibilidade econômica de aquisição, a vacina é inacessível para população brasileira e, principalmente a de baixa renda que é a grande maioria em nosso país. Com esse quadro, torna-se preocupante a falta de orientação e prevenção da população, o que poderá elevar, significativamente, o número de contágios por HPV.

Com isso, foi importante a realização desta monografia, para aumentar o conhecimento sobre o assunto abordado.

REFERÊNCIAS

ALVES, Maria D. S.; BARROSO, Maria G. T.; ORIÁ, Mônica O. B. Men and Women with Human Oocillomavirus: Focusig on the Exposition Risk and Prevention. **DST – J Bras Doenças Sex Transm** 17 (1): 24-27, 2005.

BAGARELLI, L.B.; OLÍANI, A.H. **Tipagem e estado físico de papilomavírus humano por hibridização in situ em lesões intraepiteliais do colo uterino**. Rev. Bras. Ginecol. Obst., v. 26, n. 1, 2004

BRASIL, Ministério da Saúde do. **HPV - Perguntas e respostas mais frequentes**. Disponível em http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=327. Acesso em 01 de novembro de 2010.

_____, Ministério da Saúde. **Serviços Ginecológicos – Colo do Útero – Diagnósticos**. Disponível em: http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/diagnostico1. Acesso em 26 de novembro de 2010b.

_____, Ministério da Saúde. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis DST**. 4ª ed. Brasília. 2006, p. 11, 12, 86-89(a)

_____, Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica nº. 13. **Controle dos Cânceres do Colo do Útero e da Mama**. Brasília. 2006, p. 23-24, 45-47, 50, 58(b).

_____, Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis**. Brasília. Ministério da Saúde, 1997.

DANGELO, J. G.; FATTIMI, C. A. **A anatomia humana sistêmica e segmentar**. 2. Ed. São Paulo: Atheneu, 2003.

DÔRES, G. B. TAROMARU, E. K. BONOMI, C. G.; LONGATTO-FILHO, A.; GILLI, N. P.; MATSUBA, S.; FOCCHI, J. **Determinação da Infecção do Papilomavírus**

Humano por Captura Híbrida II: correlação com achados morfológicos. DST – J Bras Doenças Sex Transm. 17(4): 255-258, 2005.

ELEUTÉRIO JR., J.; GIRALDO, P. C.; GONÇALVES, A. K. Marcadores imunoistoquímicos de lesões precursoras do câncer do colo uterino associadas ao HPV: O Papel da Proteína de Supressão Tumoral p16(INK4A). **DST – J bras Doenças Sex Transm**18(1): 62-65, 2006.

FEBRASGO. **Tratado de Ginecologia.** Editores: Hildoberto Carneiro de Oliveira e Ivan Lemgruber. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.

FERNANDES, S. M. et al. **Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino.** Cadernos de Saúde Pública. V. 17, n.4, Rio de Janeiro, jul/ago. 2001.

GARLAND, S.M. Human **papillomavirus update with a particular focus on cervical disease.** *Pathology*, v.34, p. 213-224, 2002.

GERK, M. A. de Prática de enfermagem na assistência ginecológica. In: BARROS, S. M. O.. MARIN, ABRÃO, A. C. F. V. **Enfermagem obstétrica e ginecológica.** São Paulo: Roca, 2002.

GOMPEL C; KOSS LG. **Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas.** São Paulo: Manole, 1997.

INCA. **Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama - Viva Mulher.** Disponível em http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=140. Acesso em 01 de novembro de 2010a.

_____, Instituto Nacional do Câncer. **Câncer do Colo do Útero.** Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=326. Acesso em: 08 de agosto de 2010.

ISOLAN, T. B.; ALMEIDA FILHO, G. L.; PASSOS, M. R. L.; BRAVO, R. S. **Estudo Comparativo de Diferentes Formas de Tratamento de Condilomas Acuminados. DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis** 16(2): 23-27, 2004.

JACOBS, M.V.; VAN DEN BRULE, A. J.: **A general primer GP5+/6+ - mediated PCR enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings.** J Clin Microbiol, Washington, v. 35(3), p. 791-5, 1997; 2000;2 002. Disponível em: <http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/1884/15875/1/Renate%20Tese%20Doutorado%20dia%2030%20de%20junho.pdf>. Acesso em: 24 de novembro de 2010.

MANUAL DE PROCEDIMENTOS TÉCNICOS E ADMINISTRATIVOS. **Coleta do Papanicolaou e ensino do auto-exame da mama.** Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer e Secretaria de Estado da Saúde, 2004.

MEDEIROS, Valéria Cristina Ribeiro Dantas de [et al]. **Câncer de colo de útero: Análise Epidemiológica e Citopatológica no Estado do Rio Grande do Norte,** 2005.

MENDONÇA, G. A. e S. **Câncer na população feminina brasileira.** Rev. Saúde pública, 27(1): 68 -75, 1993.

MENDONÇA, M. L.; NETTO, J. C. A. **Importância da Infecção pelo Papilomavírus Humano em Pacientes do Sexo Masculino.** DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis 17(4): 306-310, 2005.

MURTA, E. F. C.; LOMBARDI, W.; BORGES, L. S.; SOUZA, M. A. H.; ADAD, S. J.; **Freqüência da infecção pelo Papilomavírus Humano em Mulheres com Ectopia Cervical.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. v.21 n.8. Rio de Janeiro: 1999.

NORONHA, V. L.; NORONHA, R.; CARMONA, B.; MACEDO, L. A.; CRUZ, E. M.; NAUM, C.; MELLO, W.; VILLA, L. **Papilomavírus (HPV) em Mulheres com Citologia Oncótica Dentro dos Limites da Normalidade.** DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis 17(1): 49-55, 2005.

NELSON, Roxanne. **Teste de HPV 18 não é útil para indicar progressão para neoplasia cervical avançada.** Disponível em

<http://www.medcenter.com/medscape/content.aspx?id=17364&langtype=1046>.

Publicado em março de 2009. Acesso em 31 de outubro de 2010.

INSTITUTO ONCOGUIA. Diagnóstico e Tratamento do Câncer do Colo do Útero. Disponível em:

<http://www.oncoguia.com.br/site/interna.php?cat=26&id=104&menu=2>. Acesso em 25 de novembro de 2010.

PALO, D.G. et al. **Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior**, 2ª. ed. Editora Médica e Científica Ltda, 1996, p. 23, 27, 31, 125, 128, 129, 133, 134, 137-139.

PARELLADA, C. **Prevenção do câncer – HPV.** Disponível em: file://C:\Documents. Acesso em: 04 de outubro de 2010.

PINELLI, F. das G. S. **Promovendo a saúde.** In: BARROS, S. M. O.. MARIN, ABRÃO, A. C. F. V. Enfermagem obstétrica e ginecológica, São Paulo: Roca, 2002.

PINHO AA. MATTOS MCFI. **Validade da citologia, cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero.** J Bras Patol Méd Lab, 2002.

PORTAL DA SAÚDE – Acesso: www.saude.gov.br. Acesso em: 04 de outubro de 2010.

PORTAL DE GINECOLOGIA - Acesso: www.portaldeginecologia.com.br. Acesso em: 10 de outubro de 2010.

RAMA, Cristina Helena et al. **Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do papanicolaou em adolescentes e mulheres jovens.** Rev. Assoc. Med. Bras. [online]. 2006, vol.52, n.1, pp. 43-47. ISSN 0104-4230.

RIVOIRE, W; et al. **Lesões de baixo e alto grau no colo uterino**. In: Freitas F, cols. Rotinas em ginecologia, 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2001. p. 261-72.

SILVA, D. W. da. et al. Cobertura e fatores associados com a realização do exame Papanicolaou em município do sul do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Vol. 28, n. 1, jan. 2006.

SILVEIRA, G. P. G.; PESSINI, S. A. **Câncer do colo uterino**: lesões precursoras. In: Halbe, H. W. Tratado de ginecologia 2 ed. São Paulo : Roca, v.2, 1994.

VERAS, T. M. C. W. *et al.* **Efetividade da captura híbrida para HPV no rastreamento primário de lesões cervicais na rotina de serviços de saúde**. DST – Doenças Sexualmente Transmissíveis 18(1): 23-29, 2006.