

**UNIVERSIDADE PAULISTA
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL**

JOSÉ LEONARDO CAVALCANTI ANGELIM

O VÍRUS HPV E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

**RECIFE
2014**

JOSÉ LEONARDO CAVALCANTI ANGELIM

O VÍRUS HPV E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Monografia apresentada à Universidade Paulista e ao Centro de Capacitação Educacional, como exigência do curso de Pós-graduação “Lato Sensu” em Citologia Clínica.

**RECIFE
2014**

A582v Angelim, José Leonardo Cavalcanti.
O vírus HPV e o câncer do colo do útero / José Leonardo Cavalcanti Angelim. – Recife, 2014.
31 f.

Orientadora: Prof^a. Isla Bastos.
Monografia(Pós-Graduação – Citologia Clínica) - Universidade Paulista, Centro de Consultoria Educacional.

1. Papilomavírus humano. 2. HPV. 3. Papanicolau. 4. Diagnóstico.
5. Câncer do colo do útero. I. Universidade Paulista. II. Centro de Consultoria Educacional. III. Bastos, Isla. IV. Título.

CDD- 616.994
CDU- 618.14-006

JOSÉ LEONARDO CAVALCANTI ANGELIM

O VÍRUS HPV E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Monografia apresentada à Universidade Paulista e ao Centro de Capacitação Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Citologia Clínica.

Recife, 07 de Julho de 2014

EXAMINADOR:

Nome:

Titulação:

PARECER FINAL:

Dedico este trabalho a minha querida e saudosa avó Alzira de Aquino Angelim e ao meu filho Cauã Gabriel Mendes Angelim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

“Aprendi vivendo, caminhando e por vezes errando que a maioria das coisas que realmente nos preenche e que perdemos tempo procurando quase a vida toda não está do nosso lado de fora. Elas existem e sempre existiu no mais profundo de nossa essência!”

Erick Tozzo

RESUMO

O Papilomavírus humano (HPV) desempenha importante papel entre as doenças sexualmente transmissíveis (DST), pode acometer homens e mulheres e manifestar-se através de verrugas ou lesões não verrucosas em diferentes partes do corpo. A transmissão ocorre pelo contato com a região infectada, no entanto, o vírus pode permanecer latente dependendo dos fatores predisponentes tais como: idade, parceiros sexuais e imunidade. O HPV tem sido motivo de preocupação à saúde pública em função da capacidade de favorecer o desenvolvimento de câncer do colo do útero, considerado o terceiro tipo de neoplasia mais recorrente entre as mulheres. O controle do HPV e o diagnóstico precoce são determinantes para a prevenção do câncer e consiste em identificar lesões no epitélio do colo uterino por meio de exames como cervicografia e colposcopia, Papanicolau, histopatologia, além dos métodos de biologia molecular. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) reconhece o Papanicolau como efetivo no diagnóstico precoce e na prevenção, porém, a incidência da doença mantém-se como uma das mais altas entre as mulheres brasileiras. Portanto, diante da relevância desse assunto e do seu impacto na saúde da mulher, este estudo documental configurou-se através de um levantamento bibliográfico sobre o HPV com o objetivo de promover um maior esclarecimento à população sobre esta DST que depende muito do conhecimento prévio e da colaboração de todos para que a mesma tenha sua incidência reduzida no país.

Palavras-chave: Papilomavirus humano; HPV; Câncer do colo do útero; Diagnóstico; Papanicolau.

ABSTRACT

The human papillomavirus (HPV) plays an important role among the sexually transmitted diseases (STDs), can affect men and women express themselves through non warty lesions or warts in different parts of the body. Transmission occurs through contact with infected region, however, the virus can remain dormant depending on predisposing factors such as age, sex partners and immunity. HPV has been of concern to public health's capacity to promote the development of cancer of the cervix, considered the third most recurrent type of cancer among women. The control of HPV and early diagnosis are crucial to the prevention of cancer and is to identify lesions in the epithelium of the cervix by means of examinations as cervicography and colposcopy, pap smears, histopathology, and the methods of molecular biology. The National Cancer Institute (NCI) recognizes the Pap test as effective in the early diagnosis and prevention however, the incidence of the disease remains as one of the highest among Brazilian women. Therefore, given the importance of this issue and its impact on women's health, this documentary study set up through a literature on HPV in order to promote greater clarity to the public about the STD that relies heavily on prior knowledge and collaboration of all for the same has reduced its incidence in the country.

Keywords: human papillomavirus, HPV, Cervical Cancer, Diagnosis, Pap smear.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
1 METODOLOGIA.....	13
1.1 TIPO DE ESTUDO.....	13
1.2 TÉCNICAS E COLETA DE DADOS.....	14
1.3 ANÁLISE DE DADOS.....	14
2 PAPILOMVÍRUS HUMANO (HPV).....	15
2.1 CARACTERÍSTICAS E TIPOS DE HPV DO VÍRUS.....	16
2.2 FATORES DE RISCO.....	18
2.3 TRANSMISSÃO.....	19
2.4 DA INFECÇÃO POR HPV AO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.....	21
2.5 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS HPV: INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E DURAÇÃO.....	22
2.6 DIAGNÓSTICO.....	24
2.7 TRATAMENTO.....	27
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
4. REFERÊNCIAS.....	31

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – PapilomaVírus Humano (HPV).....	15
Figura 2 – Coilocitose.....	21
Figura 3 – Célula anormal com binucleação.....	22

INTRODUÇÃO

O Papilomavírus humano (HPV) desempenha um importante papel entre as doenças sexualmente transmissíveis (DST), sendo motivo de grande preocupação para a saúde mundial em função da sua alta capacidade de causar doença oncogênica.

O câncer do colo do útero ou cervical é considerado um problema devido a sua alta incidência e altas taxas de mortalidade. É o terceiro de maior prevalência entre as mulheres. Dados estatísticos referentes aos países em desenvolvimento mostram que 80% dos novos casos ocorrem nessas localidades. No Brasil, esta patologia fica em segundo lugar, só perdendo para o câncer de mama (DIOGÉNES; VARELA; BARROSO, 2006).

Este tipo de câncer apresenta, na maioria dos casos, evolução lenta e sua prevenção consiste em identificar o mais precocemente possível as lesões atípicas no epitélio do colo uterino por meio de exames como a inspeção visual com ácido acético (IVA), cervicografia e colposcopia, e da pesquisa de alterações celulares pelos métodos de Papanicolaou e de histopatologia, além dos métodos de biologia molecular que identificam a presença de DNA viral nos tecidos.

O combate ao câncer de colo de útero teve significativos avanços após a confirmação do papel etiológico do vírus HPV sobre a doença. Estudos consistentes foram desenvolvidos a partir da década de 1980, e possibilitaram, posteriormente, o aprofundamento do conhecimento da resposta imunológica ao vírus (GALLOWAY, 2003). Outros fatores de risco também podem estar associados ao desenvolvimento desse tipo de câncer, como o início precoce da atividade sexual, alta paridade, curto intervalo interparto, número de parceiros sexuais, promiscuidade do parceiro sexual, desnutrição em função da alimentação insuficiente e inadequada, hábitos de higiene e tabagismo.

Tanto no Brasil quanto no resto do mundo, essa doença tem sido tratada por meio de ações essencialmente terapêuticas, o que acarreta um aumento nos custos. Porém, o Ministério da Saúde vem procurando mudar tal estratégia, combinando ações preventivas de promoção e proteção à saúde.

O Instituto Nacional do Câncer – INCA reconhece o teste citológico Papanicolaou como muito efetivo no diagnóstico precoce e na prevenção do câncer invasivo do colo do útero (INCA, 2001).

O exame Papanicolau, consiste estudar as células descamadas esfoliadas da parte externa (ectocérvice) e interna (endocérvice) do colo do útero. Atualmente, é um dos meios mais utilizados na rede de atenção básica à saúde por ser um exame indolor, barato, eficaz e pode ser realizado em qualquer lugar por um profissional treinado.

A realização de exames preventivos pode controlar a doença, rastreando a população sintomática e assintomática, levando, na maioria dos casos, à cura; porém, um dos maiores obstáculos para a resolução está na falta de um acompanhamento periódico, em função, muitas vezes, do comprometimento com a saúde.

Deste modo, é preciso que se faça uma análise cada vez mais profunda sobre a relação do HPV com a incidência de câncer do colo do útero, através da análise de pressupostos teóricos de domínio público que esmiúce as características deste vírus, descrevendo a sua forma patológica, assim como o diagnóstico, tratamento e, principalmente, sua forma de prevenção, resultando em um material que proporcione conhecimento capaz de promover mudanças que venham trazer melhor qualidade no tratamento desses pacientes.

Este trabalho teve como objetivo conhecer, através da literatura, a relação entre o HPV e o risco de câncer do colo do útero, com o intuito de contribuir para o desenvolvimento de políticas de saúde adequadas voltadas para o público cuja finalidade é controlar a doença em nosso país.

CAPÍTULO 1 – METODOLOGIA

De acordo com Minayo (2003), a metodologia da pesquisa deve ocupar um lugar central na teoria, sendo o caminho do pensamento que deve ser seguido. É constituído basicamente por um grupo de técnicas que devem ser adotadas com a finalidade de edificar uma realidade.

Lakatos & Marconi (2007) afirmam que a mesma é um método de pensamento reflexivo que requer trabalho científico e funciona como um caminho para encontrar respostas para questões propostas, que através de métodos científicos permite descobrir novos fatos ou dados em qualquer área do conhecimento. Então, para a realização de uma pesquisa científica é necessário efetuar um confronto entre os dados, as evidências, as informações coletadas sobre determinado assunto e o conhecimento teórico acumulado a respeito dele.

Segundo Yin (2001), experimentos, levantamentos, pesquisas históricas e análise de informações em arquivos são exemplos de metodologia da pesquisa.

Para o desenvolvimento desta pesquisa foi utilizado um conjunto de métodos e procedimentos cujas técnicas utilizadas proporcionaram alcançar os objetivos propostos para este estudo.

1.1 TIPO DE ESTUDO

A metodologia utilizada neste estudo foi uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa que segundo Xavier (2010) “é a forma de investigação cuja resposta é buscada em informações contidas em material gráfico, sonoro ou digital estocados em bibliotecas reais ou virtuais”.

Godoy (1995) assegura que “a pesquisa qualitativa busca compreender os fenômenos segundo as perspectivas dos sujeitos, ou seja, dos participantes da situação em estudo”.

A pesquisa qualitativa possibilita a interpretação dos dados propiciando o reconhecimento dos possíveis problemas e limitações apresentadas no decorrer da pesquisa; viabiliza um processo interativo, dando a oportunidade de acompanhar e alterar todo o processo, desde a coleta dos dados até a reformulação do problema (MARTINS; THÉOFILO, 2007).

1.2 TÉCNICAS E COLETA DE DADOS

O levantamento dos dados para a pesquisa foi realizado em livros específicos da área e em sites científicos, tais como o Scientific Electronic Online (SCIELO), Biblioteca Virtual em Saúde, Base de dados de Enfermagem (BDENF) e Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS). A seleção do material para o estudo reuniu publicações entre o período de 2000 a 2011. Foram considerados artigos completos, em português e inglês que tratassem do tema.

1.3 ANÁLISE DOS DADOS

Para melhor apresentar os processos metodológicos realizados durante a análise dos dados foram utilizados elementos indispensáveis do conteúdo no intuito de responder ao problema proposto para este estudo e, conseqüentemente, o alcance dos objetivos pretendidos.

Segundo Bardin (2002), a análise de conteúdos é “um conjunto de técnicas de análise das comunicações que utiliza procedimentos sistemáticos e objetivos de descrição de conteúdo de mensagens”.

As etapas que nortearam a análise dos dados foram: a) pré-análise, onde houve as primeiras leituras acerca do assunto abordado; a formulação do problema e dos objetivos; e a escolha do referencial teórico (artigos científicos, livros, monografias, teses e dissertações); b) Separação do material por tipo de abordagens e; c) estudo do material, aplicação e tratamento, sua interpretação e resultados (BARDIN, 2000).

O término da análise foi finalizado com a interpretação dos dados obtidos para atingir os objetivos propostos para esse estudo.

CAPÍTULO 2 - PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus de dupla fita circular de DNA com comprimento de 7900 kilobases de forma icosaédrica, não envelopado, com 72 capsômeros e pertence à família *Papillomaviridae* (Figura 1).

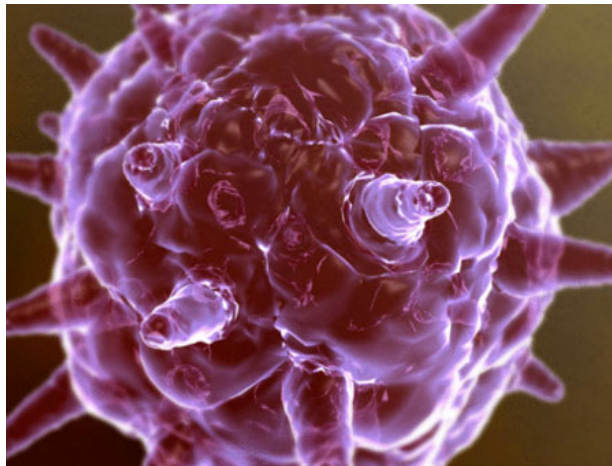


Figura 1: Papiloma vírus humano (HPV).

O vírus é classificado conforme a espécie de hospedeiro natural e subclassificado em tipos de acordo com as seqüências de nucleotídeos do DNA (ICTV, 2003; BURD, 2003; PEREYRA & PARELLADA, 2003).

Atualmente, são conhecidos mais de 90 tipos de HPV, sendo que aproximadamente 30 possuem tropismo pelo trato anogenital. A organização genômica de todos os HPVs é semelhante. O genoma viral pode ser dividido em três regiões: a região “early” (precoce) contendo os genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7 que são necessários à replicação viral e com propriedades de transformação oncogênica; região “late” (tardia) contendo os genes L1 e L2 que possuem códigos para a formação de proteínas do capsídeo viral; a região regulatória (LCR) que contém a origem da replicação e o controle dos elementos para transcrição e replicação (RIVERA, 2002; BURD, 2003; PEREYRA & PARELLADA, 2003; KANESHIMA, 2003).

O DNA viral dentro da célula do hospedeiro pode assumir duas formas: a epissomal e a integrada. Na forma epissomal, o DNA viral permanece circular no

núcleo da célula do hospedeiro, não estando integrado ao DNA da mesma. Essa forma é encontrada nas verrugas genitais e lesões de menor gravidade.

Para a integração do genoma circular ao DNA da célula hospedeira, esse deve ser linearizado, pela quebra do DNA viral entre a região E1 e L1, resultando na ruptura ou perda do gene E2, sendo encontrado nas lesões de maior gravidade, como o carcinoma *“in situ”* e invasivo (PEREYRA & PARELLADA, 2003).

Após a integração dos HPVs no genoma celular, esses passam a codificar as oncoproteínas E6 e E7 que promovem o processo maligno. A célula hospedeira possui os genes supressores de tumores *RB* e *TP53*. O gene *RB* é o principal regulador do ciclo celular e o gene *TP53* é chamado de “guardião do genoma”, pois tem a finalidade de supervisionar se todos os genes estão íntegros.

A oncoproteína E6 liga-se e inativa a p53, proteína supressora tumoral da célula hospedeira. Com a inativação da p53, essa deixa de desempenhar suas funções como o reparo do defeito genético ou o envio da célula defeituosa para a morte celular programada ou apoptose. A oncoproteína E7 liga-se e inativa a proteína supressora tumoral pRB, estimulando a síntese de DNA na célula do hospedeiro e ativando células quiescentes para o ciclo celular (PEREYRA & PARELLADA, 2003; GROSS & BARRASCO, 1999).

De acordo com a especificidade tecidual, o HPV pode ser classificado como cutaneotrópico e mucoso-genitotrópico. Os cutaneotrópicos são aqueles que afetam áreas não genitais como mãos, pés e manifesta-se em forma de verrugas, tanto em indivíduos imunocompetentes como nos imunodeprimidos. Os mucoso-genitotrópicos infectam principalmente a mucosa da genitália, manifestam-se através de condilomas planos e acuminados e podem ocorrer em qualquer outra mucosa do organismo como a oral, ocular e respiratória (PEREYRA & PARELLADA, 2003). A maioria das infecções por HPV são benignas e elas desaparecem espontaneamente dentro de 1 a 5 anos (BURDER, 2003).

2.1 CARACTERÍSTICAS E TIPOS DE HPV

Desde a década de 70, sabe-se que o HPV é o principal fator etiológico da neoplasia do colo do útero, entretanto, as observações iniciais no que diz respeito às lesões verrugosas cutâneas ou mucosas e a sua relação com um agente infeccioso datam a década de 20 (THOMISON; THOMAS & SHROYER, 2008).

Em 1933, Shope e Hurst identificaram os primeiros Papilomas Vírus (PV) nas lesões verrugosas dos coelhos, confirmando a suspeita da etiologia infecciosa das lesões nas espécies animais (NAKAGAWA; SCHIRMER & BARBIERE, 2010).

Os PVs infectam o epitélio de alguns animais, tais como, répteis, pássaros e mamíferos, inclusive o ser humano. Mais de 200 tipos de PV tem sido descritos e se distinguem entre si na sequência do DNA (NAKAGAWA; SCHIRMER & BARBIERI, 2010).

Os autores Burd (2003), IARC (1995) e Münger e Howley (2002) descrevem o modo como o genoma do HPV interage com as células do colo do útero normal ou cancerígenas:

Os genomas são encontrados no núcleo das células infectadas do colo uterino normal, onde partículas virais infectantes podem ser isoladas. Em algumas lesões de baixo grau e, na maioria das lesões de alto grau e do câncer cervical, genomas do HPV são encontrados integrados aos cromossomos, sendo essa integração o ponto central da transformação celular oncogênica. A integração do DNA do HPV desregula a expressão do E6 e E7, que interagem com genes supressores tumorais p53 e proteínas RB, respectivamente. Este processo prejudica a função do gene onco-supressor, com reparação do DNA, diminuição apoptose, e eventual morte celular. As mutações cromossômicas causam modificações funcionais como perda de heterozigose e pro-oncogene e ativação de mecanismos que permitem a indução da carcinogênese cervical.

Munoz et al. (2003), classificaram os vírus conforme o risco epidemiológico, sendo de baixo e alto risco. Eles fizeram a classificação e concluíram que os de baixo risco são geralmente encontrados em condilomas vulvo-genitais e os de alto risco são associados ao câncer cervical.

Entre os vírus classificados como de alto risco, 14 tipos foram considerados: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 66. Os de baixo risco são: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, e CP6108 - e os tipos 34, 57 e 83 - não foram detectados em nenhuma das amostras e foram, portanto, considerados de risco indeterminado (NAKAGAWA; SCHIRMER & BARBIERI, 2010).

Alguns pesquisadores em seus estudos chegaram à conclusão que a incidência de infecções por HPV de alto risco é mais abrangente do que a de baixo risco. O HPV tipo 16 é mais dominante nas infecções do trato genital, o mais comum no carcinoma cervical invasor e o responsável por até 66% dos casos, seguido dos tipos 18 (15%), 45 (9%) e 31 (6%). A união desses quatro tipos pode corresponder

até 80% dos casos (MUNOZ et al. 2003 apud NAKAGAWA; SCHIRMER & BARBIERI, 2010). Além disso, o HPV do tipo 16 é o mais prevalente em quase todas as partes do mundo, o mais persistente, com duração de 12 meses ou mais, enquanto infecções por outros tipos de HPV duram 6-8 meses. Assim, mulheres com o vírus HPV dos tipos 16 e 18 têm um risco maior de desenvolver câncer cervical quando confrontadas com aquelas de outros tipos.

Os HPV de tipo 6 e 11, encontrados na maioria das verrugas genitais (ou condilomas genitais) e papilomas laríngeos, parecem não oferecer nenhum risco de progressão para malignidade, apesar de serem encontrados em pequena proporção de tumores malignos. Os vírus de alto risco (HPV tipos 16, 18, 31, 33, 45, 58 e outros) têm probabilidade maior de persistir e estar associados a lesões pré-cancerígenas.

2.2 FATORES DE RISCO

Em diversas pesquisas epidemiológicas, há relatos que, além do HPV, outros fatores de risco estão relacionados ao desenvolvimento do câncer cervical, tais como: a idade do início da atividade sexual, números de parceiros sexuais e a promiscuidade do parceiro sexual. São considerados como fatores secundários: o número de partos, o uso de contraceptivo oral, tabagismo, imunossupressão ou a imunodeficiência, doenças sexualmente transmissíveis (DST), higiene e desnutrição (GROSS & BARRASCO, 1999; BURD, 2003; PEREYRA & PARELLADA, 2003).

Com relação ao início da atividade sexual, vários estudos demonstram que se ocorrer antes dos 16 anos, o risco para o desenvolvimento do câncer dobra quando comparado com aquelas que iniciam depois dos 20 anos de idade (BURD, 2003; MUÑOZ *et al.*, 2002; SKEGG, 2002; GROSS & BARRASCO, 1999).

O número de parceiros sexuais, durante a vida, e a promiscuidade do parceiro sexual são fatores importantes para a infecção por HPV genital. Observa-se que os parceiros sexuais de mulheres com câncer cervical tiveram várias infecções genitais, incluindo verrugas e até câncer de pênis (BURD, 2003; MUÑOZ *et al.*, 2002, SKEGG, 2002; GROSS & BARRASCO, 1999).

A alta paridade é um fator consistente para o câncer cervical em mulheres que possuem DNA do HPV. O fator de risco dobra nas que tiveram 4 filhos, quando

comparado com as que tiveram 1 ou nenhum (MUÑOZ *et al.*, 2002, SKEGG, 2002; BURD, 2003).

O uso prolongado de contraceptivos orais aumenta o risco de desenvolver carcinoma cervical. Essas pílulas contêm hormônios como dexametasona, progesterona e estrógenos que intensificam a expressão gênica do HPV (GROSS & BARRASCO, 1999; SKEGG, 2002; BURD, 2003).

O tabagismo diminui a quantidade e função das células de Langerhans - responsáveis pela ativação da imunidade celular local contra o HPV. Os metabólitos da nicotina podem ser encontrados no muco cervical (SKEGG, 2002; BURD, 2003; GOMPEL & KOSS, 1999; PEREYRA & PARELLADA, 2003).

A imunossupressão ou a imunodeficiência como a encontrada em receptores de transplantes ou em pessoas portadoras de HIV, não é somente um fator de risco para infecções genitais por HPV e sua progressão para neoplasias intra-epiteliais cervicais e cânceres genitais, mas também um fator de risco para lesões cutâneas benignas e malignas induzidas por HPV (BURD, 2003; GROSS & BARRASCO, 1999).

As doenças sexualmente transmissíveis como Herpes, Citomegalovírus e Clamídia são também fatores de risco para o desenvolvimento de lesões (BURD, 2003; PEREYRA & PARELLADA, 2003).

2.3 TRANSMISSÃO

Estudos no mundo comprovam que 50% a 80% das mulheres sexualmente ativas serão infectadas por um ou mais tipos de HPV em algum momento de suas vidas. Sendo que a maior parte das infecções é transitória, ou seja, o sistema imunológico combate essas infecções espontaneamente, principalmente entre as mulheres mais jovens. Qualquer pessoa infectada com HPV desenvolve anticorpos (que poderão ser detectados no organismo), mas nem sempre estes são suficientemente competentes para eliminar os vírus (INCA, 2012).

A transmissão se dá por contato direto com a pele infectada. Os HPVs genitais são transmitidos por meio das relações sexuais, causando lesões na vagina, colo do útero, pênis e ânus. Existem pesquisas que demonstram a rara presença do vírus na pele, na laringe (cordas vocais) e no esôfago. As infecções subclínicas são

encontradas no colo do útero. O desenvolvimento de qualquer tipo de lesão clínica ou subclínica em outras regiões do corpo é bastante raro (INCA, 2012).

Assim, a principal via de transmissão do HPV é através do contato sexual. Isso pode acontecer após uma única relação sexual cujo parceiro esteja infectado. Mulheres grávidas infectadas pelo HPV podem transmitir o vírus para o feto durante a gestação ou na hora do parto (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2002).

Alguns trabalhos realizados sugerem que há um baixo risco de transmitir o vírus da mãe para o feto, apesar do resultado ser pequeno não se pode deixar de considerar essa via de transmissão (WATTS et al. 1998 apud CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2002).

Pesquisas feitas com indivíduos cujo histórico é recente para infecção por HPV ou com verrugas genitais demonstram que o vírus dos tipos 6 e 11 permanece na região infectada (região pubiana, peri-anal) mesmo após o tratamento (BOXMAN et al. 1999 apud CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2002).

Um estudo realizado em duas clínicas de especialidade gêrito-urinária foram colhidos materiais de superfícies das áreas de atendimento e dos banheiros de pacientes. Em uma das clínicas, no banheiro foi encontrado o DNA do HPV em mais de 50% das amostras. Já na segunda clínica, o resultado foi negativo para a área de atendimento. Os HPVs mais comumente encontrados foram os tipos 6, 11 e 16, corroborando com o fato de que mesmo após o tratamento esses vírus podem permanecer na região infectada. Vale ressaltar que o DNA dos vírus encontrados estava sempre associado à célula. As células infectadas foram encontradas principalmente em superfícies usadas predominantemente por médicos, sugerindo que a fonte da provável contaminação dos banheiros de pacientes foi o contato das mãos dos médicos com os genitais infectados. (STRAUSS et al. 2002 apud CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2002).

2.4 DA INFECÇÃO POR HPV AO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Os HPVs que infectam a pele e mucosas iniciam seu ciclo no momento em que penetram as camadas mais profundas do tecido epitelial da cérvix uterina, em especial na junção escamo-colunar ou em regiões com microlesões que podem ocorrer durante o intercurso sexual. Após um período de incubação, que varia de

meses a anos, podem surgir manifestações clínicas como verrugas até o câncer cervical (BURD, 2003; PEREYRA & PARELLADA, 2003).

O reconhecimento de que a infecção por HPV, no trato genital, possa estar associada com lesões pré-cancerosas é relativamente recente. Certas anormalidades planas do epitélio da cérvix uterina, até o momento considerado como lesões neoplásicas intra-epiteliais, apresentavam o mesmo aspecto citológico das lesões verrucosas. Esse aspecto era a presença de células conhecidas como coilócitos (BIBBO & SILVA FILHO, 1998).

A coilocitose (figura 2) é o primeiro aspecto citológico da manifestação do HPV, sendo uma célula escamosa intermediária que apresenta um grande vacúolo citopasmático ao redor de um núcleo anormal.

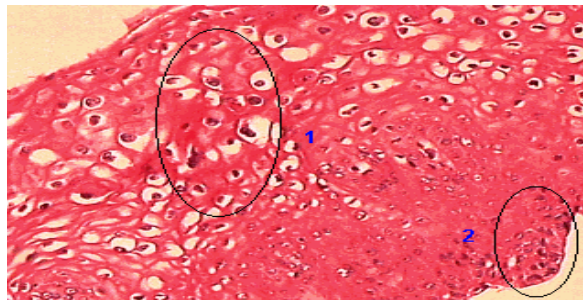


Figura 2: coilocitose.

Outros aspectos citológicos são a disqueratose, binucleação (figura 3) e multinucleação. Essas alterações caracterizam uma lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) (CRUM, 2000; VARGAS *et al.*, 2004).



Figura 3: célula anormal com binucleação

A progressão maligna resulta da integração do HPV e expressão de alguns genes, ocorrendo uma alteração na relação hospedeiro e vírus. Esse processo mostra-se como um *continuum* que se estende do epitélio normal passando por

lesões de baixo grau, lesões de alto grau antes de se tornar câncer invasor. Nessa progressão o vírus, anteriormente na forma epissomal (circular), passa para a forma linear, e se incorpora ao DNA da célula epitelial hospedeira (PEREYRA & PARELLADA, 2003).

As lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (HSIL) são caracterizadas por anormalidades no crescimento e diferenciação celular que tem sua origem na replicação das células da camada basal que originam o epitélio. Esse fenômeno produz distúrbios morfológicos em todas as camadas do epitélio e apresenta células de tamanho menor daquelas vistas na lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (CRUM, 2000, VARGAS *et al.*, 2004).

2.5 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS HPV: INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E DURAÇÃO.

De acordo com Nakagawa e cols., (2010) anualmente, cerca de 5-15% das mulheres previamente sem o vírus são infectadas com qualquer tipo de HPV de alto risco e aproximadamente 25% dessa incidência se concentra na faixa etária dos 15-19 anos.

Estudos acerca desta temática foram feitos em grupos de jovens, os quais foram acompanhados antes de iniciar a vida sexual e após o início da mesma com o intuito de observar a incidência da infecção. Em um dos estudos, a incidência foi de 20% nos primeiros 12 meses, decaindo para 14% e 9%, no segundo e terceiro ano respectivamente, esse resultado comprovou que a infecção ocorre com maior frequência no início da vida sexual. A duração média da infecção pelo HPV foi de oito meses e após 12 meses da incidência, 70% das mulheres já não estavam infectadas; após 24 meses, apenas 9% continuaram infectadas, revelando que a maioria das infecções são transitórias. Os HPV do tipo AE7, 61, 18, 16 e 73 estavam associados ao período mais longo da infecção (NAKAGAWA; SCHIRMER & BARBIERI, 2010).

Roteli-Martins et al. (2007) realizou no Brasil um trabalho com 3.463 jovens que iniciaram a vida sexual. Utilizando testes de DNA de HPV de alto risco pelo método de Captura Híbrida 2, os resultados indicam que 17,3% tiveram positividade após iniciar a vida sexual. Esse perfil epidemiológico foi semelhante ao de outros países americanos, onde a maior incidência ocorre no início da vida sexual.

Nakagawa; Scirmer e Barbieri (2007) afirmam que as taxas de incidência do HPV no início da vida sexual de jovens apresentam grande variação. Na Colômbia, foi registrada incidência de 5.0 por 100 pessoas por ano, nos EUA, de 15.8 por 100 pessoas por ano, já no Canadá, foi de 16.8 por 100 pessoas-ano. Outro estudo realizado ainda no Canadá registrou recentemente uma diminuição considerável na incidência (9.5 por 100 pessoas por ano).

No Brasil, a incidência registrada foi de 8.1/100 pessoas por ano (FRANCO et al. 1999). Outro estudo sugere uma incidência de 14.3% de infecção genital por HPV de alto risco, sendo que destes, 77,8% eram lesões escamosas de alto grau e 100% dos casos de carcinoma (RAMA et al., 2008).

Com relação à prevalência do vírus, os adultos jovens sexualmente ativos, principalmente no início da atividade sexual (MUNÓZ et a. 2004; BURK et al., 1996 apud NAKAGAWA; SCHIRMER & BARBIERI, 2010) são os mais suscetíveis ao risco de aquisição de HPV. A prevalência de infecção em adultos jovens é de 3-4 vezes maior do que em mulheres de 35 a 55 anos. Existe uma tendência de declínio em faixas etárias de pessoas mais velhas (SELLORS et al. 2003 apud NAKAGAWA; SCHIRMER & BARBIERI, 2010).

O risco de contrair infecção minimiza em mulheres entre 15-19 anos de idade em torno de 43% para 12%, em mulheres de 45 anos de idade. Um segundo pico na taxa foi registrado em mulheres com 45 anos e também com 65 anos de idade (LAZCANO-PONCE, 2001 apud NAKAGAWA; SCHIRMER & BARBIERI, 2010).

Em 1995, Bosch et al. realizaram um pesquisa multicêntrica em 22 países sobre a prevalência do HPV em mulheres com câncer invasivo. Os resultados demonstraram a existência da associação do vírus HPV com a neoplasia cervical, cuja taxa de prevalência foi de 92,2% de DNA do vírus nos fragmentos estudados. Foram observados também que o carcinoma cervical com maior frequência é o carcinoma escamoso (94,5%), enquanto que os casos de adenocarcinoma são bem escassos (2,7% - 25 fragmentos).

Dentre os tipos de HPV, o 16 e o 18 são os tipos malignos, uma vez que, 51,5% do total da amostra apresentavam o HPV do tipo 16 e 79,8% representavam os tipos: 16, 18, 31 e 45. Outro dado importante desse trabalho foi a relação do tipo viral com o local do câncer cervical. O "HPV 16 ou relacionado" foi encontrado em 68% dos carcinomas escamosos e o "HPV 18 ou relacionado" foi encontrado em 71% dos adenocarcinomas e em 71% de adeno-escamo-carcinoma. Os estudos

concluíram também que não foi observada nenhuma associação entre a extensão da doença e os tipos virais. De acordo com a distribuição geográfica do vírus, houve uma variação dos tipos dos vírus encontrados, mas o HPV 16 foi o mais predominante nos países onde aconteceram as pesquisas.

A partir desse estudo a comunidade científica mundial estabeleceu a relação causal do vírus HPV com o câncer de colo do útero e reconheceu os tipos 16 e 18 como um dos tipos mais malignos, com maior prevalência do vírus HPV 16 nos carcinomas escamosos. O tipo 18 foi mais prevalente nos adenocarcinomas e/ou nos adeno-escamocarcinomas. Ainda ficou constatado que, o carcinoma escamoso é, o tipo de carcinoma cervical mais comum em todo o mundo, e que existe uma grande variação na distribuição do tipo de vírus.

2.6 DIAGNÓSTICO

Hoje, a infecção pelo papiloma é o diagnóstico morfológico mais comum do epitélio escamoso (SCHNEIDER; SCHNEIDER, 1998). De acordo com o Projeto e Diretrizes, promovido pela Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina (2002) o diagnóstico do HPV é feito baseado na anamnese, exames físico e complementares com a pesquisa direta do vírus ou indiretamente através das alterações causadas pela infecção nas células e no tecido. Deste modo, as técnicas recomendadas que devem utilizadas no diagnóstico são:

Papanicolaou: é o exame preventivo mais comum. Ele não detecta o vírus, mas sim as alterações que ele pode causar nas células. Indicado na rotina de “screening” para o câncer cervical ou na presença, nos genitais, de lesão HPV induzida no sentido de diagnóstico de neoplasia intra-epitelial ou câncer invasor associado.

Inspeção com ácido acético a 5%: a avaliação do colo uterino com esta solução mostrou-se eficaz para ajudar na identificação de lesões precursoras do câncer cervical, aumentando a sensibilidade da citologia cérvicovaginal. Pode, ainda, ser de grande auxílio na triagem dos casos para a colposcopia e biópsia, mesmo em locais em que não haja condições adequadas para a realização da citologia.

Colposcopia e peniscopia: exame feito por um aparelho chamado colposcópico, que aumenta o poder de visão do médico, permitindo identificar as lesões na vulva, vagina, colo do útero e pênis. A importância da colposcopia é demonstrada por vários estudos. No caso feminino, a indicação está vinculada à suspeita de lesão

cervical no momento da avaliação clínica ou se houver alteração citológica positiva para neoplasia intraepitelial ou câncer ou atipias celulares de significado indeterminado. No homem, a indicação é controversa. Os estudos têm demonstrado alto índice de resultados falsos positivos.

Biópsia: é a retirada de um pequeno pedaço para análise. A sua indicação baseia-se no aspecto e localização. Se a atipia colposcópica é maior, a lesão é plana e está localizada no colo uterino, fica claro que devemos biopsiá-la para termos o correto diagnóstico histológico para dirigir a conduta.

Lesões verrugosas, localizadas na vagina ou vulva, que pelo aspecto levam-nos ao diagnóstico clínico de infecção viral, no geral não precisam ser biopsiadas.

Teste de hibridização molecular: é, sem dúvida, a técnica mais sensível de detecção da infecção pelo Papilomavírus Humano. O uso desta tecnologia no reconhecimento da presença do HPV oncogênico pode reduzir consideravelmente o número de citologias falso-negativas.

Captura híbrida: é uma reação de amplificação de sinal e associa métodos de hibridização molecular e antígenos monoclonais. É o exame mais moderno para fazer diagnóstico do HPV. Apesar de existirem diferentes técnicas de biologia molecular, este é o único teste aprovado pela Anvisa e FDA para o diagnóstico laboratorial da infecção por HPV na clínica do dia-a-dia. Detecta com alta sensibilidade e especificidade o DNA/HPV em amostra de escovado ou biópsia do trato genital inferior, grupo (de baixo ou alto riscos) e a carga viral. É evidente para alguns que a detecção do HPV não pode ser utilizada como ferramenta de diagnóstico isoladamente, mas pode melhorar muito a avaliação de NIC na prática clínica.

Reação em cadeia de polimerase (PCR): teste de alta sensibilidade, consiste em amplificação do alvo, ou seja, do DNA viral, e posterior hibridização. Tem sido utilizado principalmente em pesquisas, especialmente como um padrão ouro para comprovar ou não a existência do DNA do HPV. A sensibilidade e a capacidade de identificar a prevalência viral dos métodos de captura híbrida e de PCR são semelhantes.

Hibridização *in situ*: método de hibridização que demonstra o DNA viral na célula, tendo-se a oportunidade de avaliação do tecido ou esfregaço celular ao mesmo tempo em que se avalia a presença ou não do vírus. É menos sensível que os dois anteriores. Quando se aumenta muito esta sensibilidade, principalmente na análise de lesões de baixo grau, pode haver reação cruzada, diminuindo a acurácia do método, devido à grande reação cruzada entre as sondas (tipos 6/11, 16,18, 31 e 33) e outros tipos não relacionados nas sondas (39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56,58 e 66). A análise do tipo viral por PCR deve ser realizada para confirmação.

Para Utagawa et al.(1997) o exame citopatológico periódico para prevenção do câncer de colo uterino tem sido a melhor estratégia de Saúde Pública para a detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, sendo desta forma muito útil na identificação de alterações citomorfológicas nucleares e citoplasmáticas relacionadas ao HPV.

O mesmo tem se mostrado eficiente para detectar as lesões cervicais. Estudos realizados por Jones III (1990) e Pinho (2002) demonstraram que o método é altamente confiável e sensível. A proporção de casos verdadeiros positivos detectados pelo exame foi próxima de 99,8% e a especificidade, ou seja, a proporção de casos verdadeiros negativos detectados pelo teste foi de 99,9% (apud ALMEIDA, 2011).

Quando uma mulher apresenta alguma alteração no exame ginecológico, a colposcopia é recomendada (RAMOS, 2006). Este método permite localizar lesões pré-malignas e o carcinoma invasivo inicial em mulheres com citologia anormal. Entretanto, este método não deve ser utilizado isoladamente para a detecção do processo neoplásico (HALBE, 1993).

De acordo com Riethmuller (1999) O teste de captura híbrida tem sido considerado o exame mais prático e comercial para a detecção do HPV, com alta sensibilidade e especificidade. A PCR tem sensibilidade e capacidade de identificação do DNA viral semelhantes às do método de captura híbrida.

Os métodos de hibridização como o *line blot assay* (LBA) e o *line array* (LA) permitem detectar múltiplos tipos de vírus em um único passo e sua identificação com elevada sensibilidade, é essencial nos casos de infecções por mais de um tipo de vírus (MOLIJIN 2005 apud PASSOS et al, 2008).

2.7 TRATAMENTO

Segundo o Conselho Federal de Medicina (2002) o tratamento busca a redução ou eliminação das lesões causadas pelo HPV. Baseia-se na retirada da lesão, por métodos físicos ou químicos que destroem a mesma, na imunomodulação ou na combinação de uma ou mais dessas opções de terapias (SNOECK, ANDREI, DE CLERCQ, 1998).

A escolha da terapia deve ser feita a partir de critérios que levam em conta a localização da lesão, sua extensão e agressividade, assim como o estado

imunológico, a idade do paciente, a eficácia e os possíveis efeitos colaterais; pois, a maioria dos tratamentos disponíveis, apesar de possuir alguma eficácia, apresenta uma alta taxa de recorrência (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1998 apud PASSOS et al.2008).

A extração por cirurgia mostra-se como uma abordagem básica para o tratamento da maioria das lesões anogenitais causadas pelo HPV, tendo como vantagem a rápida eliminação da lesão; entretanto, o procedimento cirúrgico pode apresentar complicações como sangramentos e infecção, além de uma elevada taxa de recorrência, próximo de 95% (SEVERSON et al, 2001; (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1998 apud PASSOS et al. 2008).

Severson et al (2001) informa que entre os métodos citodestrutivos que utilizam agentes físicos destacam-se a: a eletrocoagulação que apresenta menor risco de sangramento em comparação a cirurgia; porém, com menor eficácia e maior taxa de recorrência; a laserterapia que de acordo com os autores Ferenczy et al.,(1995) e Stone (1995) quando acompanhada com CO₂ apresenta um resultado positivo na eliminação da lesão, porém, não reduz por completo a recorrência e a crioterapia que pode ser dolorosa e exigir várias sessões de tratamento, podendo não ser tão eficaz quanto a cirurgia.

Outra abordagem terapêutica citodestrutiva é aplicação tópica de agentes químicos como o antimetabolito 5-fluorouracil que inibe a síntese de DNA e de RNA.

O tratamento com 5-fluorouracil promove boa eliminação da lesão, mas com expressivo processo inflamatório, apresenta elevada recorrência e não poder ser administrado a gestantes, porque é um produto teratogênico (SERVERSON et al. 2011).

Os autores Godley et al. (1987) informam que os ácidos bicloroacético e tricloroacético também são utilizados como agentes tópicos no tratamento das verrugas genitais por HPV. Eles causam coagulação química nas lesões, possuem alta taxa de recorrência e podem ocasionar dano ao tecido circunvizinho.

A solução podofilotoxina passou a substituir a podofilina que foi muito utilizada no tratamento de verrugas genitais, porém apresentava dois agentes mutagênicos e baixo índice de resolução das lesões (30 a 60%.) A podofilotoxina possui eficácia entre 45 e 75%, com recorrência em 30 a 70% dos casos, tendo a facilidade de ser aplicada pelo próprio paciente (STONE, 1995).

Outro tratamento viável para a eliminação da verruga genital por HPV é a imunoterapia em que se encontram os interferons e o iniquimode. É considerada promissora no tratamento da lesão por HPV, pois pode potencializar a eficácia dos outros tratamentos e reduzir a taxa de recorrência (SEVERSON et al. 2001).

O Conselho Federal de Medicina (2002) afirma que o interferon é eficaz para o tratamento, especialmente nos casos recidivantes, quando associados à neoplasia intra-epitelial do colo uterino. Os efeitos colaterais são leves e controláveis:

Com a introdução do interferon alfa para o tratamento de verrugas genitais, aumentaram as esperanças de que, ao mesmo tempo em que se eliminaria a lesão, ocorreria o mesmo com o vírus em função da melhora imunológica ou por um mecanismo antiviral específico. O tratamento é feito na forma de múltiplas injeções e os resultados em termos de desaparecimento das verrugas variam subjacente. Mesmo assim, o índice de recidiva clínica é significativo; além disso, o tratamento é caro, causa efeitos adversos sistêmicos e necessita de múltiplas consultas médicas.

A terapêutica intra-muscular ou intralesional com Interferon Beta de pacientes com lesões genitais HPV induzidas ou neoplasia intra-epitelial cervical de baixo e alto grau mostrou-se eficaz e bem tolerada, com índice de cura de até 80%.

No que diz respeito ao iniquimode, o Conselho Federal de Medicina (2002) informa:

Imunomodulador que induz à secreção de citocinas (interferon alfa, interleucina 12, fator de necrose tumoral alfa) a partir dos monócitos e macrófagos. Estas ativam a imunidade celular e melhoram a apresentação dos antígenos pelas células dendríticas, além de agir sobre os linfócitos B, o que leva à síntese de anticorpos. O mecanismo exato de ação é desconhecido, mas aparentemente exerce, *in vivo*, ação antiviral, melhora imunológica e efeito antitumoral por um ou pela combinação dos mecanismos descritos acima e não especificamente pela destruição do tecido. Aplicado sobre as lesões da pele da vulva ou pênis, na forma de creme a 5%, três vezes por semana, à noite, durante 16 semanas. A droga é segura e efetiva para auto-aplicação no tratamento de lesões externas quando aplicada três vezes por semana, durante 16 semanas. A taxa de recorrência foi pequena.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do conhecimento que se tem sobre o Papilomavírus humano (HPV) e a sua íntima relação com o câncer de colo uterino, configurando-o como o terceiro tipo de câncer que mais acomete a saúde da mulher, fica evidente a necessidade de sensibilizar a população, em especial, as mulheres sobre o seu papel fundamental no controle dessa displasia, fazendo com que possamos diminuir consideravelmente os novos casos anuais que tanto preocupam a saúde pública.

O Brasil vem desenvolvendo há várias décadas mecanismos para minimizar os impactos desta doença, investindo no diagnóstico e na prevenção. Entretanto, o que se percebe é que os avanços têm sido modestos e muito disso depende principalmente das mulheres, no sentido de buscar periodicamente a assistência pública para fazer preventivamente o diagnóstico. Outro fator importante é a escolha do parceiro sexual e o uso do preservativo, uma vez que o HPV é uma das principais doenças sexualmente transmissíveis.

Logo, fica evidente a necessidade de sensibilizar cada vez mais a população sobre a importância do preventivo. É importante que se forneça uma educação sexual que possa esclarecer e sensibilizar as pessoas quanto a sua importância para a prevenção desta e de tantas outras doenças sexualmente transmissíveis.

4. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, V.C. de. A infecção pelo HPV e a gênese do câncer de colo do útero. **Monografia**(Especialização em citologia clínica) Universidade paulista e centro de consultoria educacional. Recife, 2011.
- BARDIN, Laurence. **Análise de conteúdo**. Trad. Luís Antero Reto e Augusto Pinheiro. Lisboa: Edições 70, 2002.
- BIBBO, M; SILVA, FILHO A.M. Lesões relacionadas à infecção por HPV no trato anogenital. Rio de Janeiro: **Revinter**; 1998.
- BURD, E.M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. **Clin Microbiol Rev** 2003;16(1):1-17.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Projeto diretrizes, **Papilomavirus humano: diagnóstico e tratamento**, p 1-19, 2002.
- CRUM, C.P. Comtemporary theories of cervical carcinogeneseis: the virus, the host, and the stem cell.**Mod Pathol**; 13: 243-251,2000.
- DIÓGENES, M. A. R.; VARELA, Z. M. V.; BARROSO, G. T. **Papillomavirus humano**: repercussão na saúde da mulher no contexto familiar. Rev Gaúcha Enferm, jun; 27(2):266-73. Porto Alegre, 2006.
- FERENCZY,A; BEHELAK, Y; HABER, G et al. Treating vaginal and external anogenital condylomas with electrosurgery vs CO2 laser ablation. **J Gynecol Surg**; 11: 41–50,1995.
- FRANCO, E.L. et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. **J Infect Dis**, vol.180, p.1415-23, 1999.
- GALLOWAY,D. Papillomavirus vaccines in clinical trials. *Lancet Infec Dis*; 3: 469-75,2203.
- GODLEY, M.J, BRADBEER, C.S, GELLAN, M et al. Cryotherapy compared with trichloroaceticacid in treating genital warts. **Genitourin Med**; 63: 390–392.1987.
- GODOY, A. S. **Pesquisa Qualitativa – tipos fundamentais**. Revista de Administração de Empresas, São Paulo, v. 35, n. 3maio/jun., 1995.
- GOMPEL, C; KOSS, LEOPOLD, G. **Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas**. São Paulo: Manole, 1997.
- GONTIJO, R.C. et al. Fatores associados às alterações da colpocitologia à inspeção visual com ácido acético e à detecção de DNA-HPV de alto risco oncológico em

mulheres de uma unidade básica de saúde em Campinas. **DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**. Niterói [s.n.], vol. 14, nº4, 2002.

GROSS, G.E; BARRASCO, R. **Infecção por Papilomavírus Humano: Atlas clínico de HPV**. Porto Alegre: Artes Médicas Sul Ltda, 1999.

HALBE, H.W., **Tratado de ginecologia**, 2ª. Ed, vol.2, Editora Roca, São Paulo, 1993.

ICTV D.B, Index of Viruses. Family 00.099. **Papillomaviridae**, Genus 00.099.0.007 Human Papillomavirus. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/Ictv/fs. Acessado em 20 abr. 2013.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. **Deteccção Precoce**. 2001. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/deteccao_precoce. Acesso em: 02 abr. 2013.

International Agency for Research on Cancer(IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papillomaviruses; 64:1-179. 1995.

KANESHIMA, E.M; SUZUKI LE; IRIE, M.M.T; YOSHIDA, C.S; SILVA, S.F.M; CONSOLARO;M.E.L. Importância da aplicação de critérios morfológicos não clássicos para o diagnóstico de Papillomavirus humano (HPV) previamente detectado por PCR. **RBAC**; 35:29-33, 2003.

LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. de A. **Metodologia Científica**. 5ª Ed. São Paulo, 2007.

MARTINS, G. A.; THEÓPHILO, C. R. **Metodologia da investigação científica para ciências sociais aplicadas**. São Paulo: Atlas, 2007.

MINAYO, M.C. De S. (Org.) **Pesquisa Social: Teoria, Método e Criatividade**. 22 Ed. Rio De Janeiro: Vozes, 2003.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria Nacional de Assistência à saúde(Conprev).Instituto Nacional do Câncer. Viva Mulher: Programa Nacional de Controle do Câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: MS/INCA; 2001.

MÜNGER, K; HOWLEY, P.M. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. **Virus Res**; 89(2):213-28, 2002.

MUÑOZ, N; MÉNDEZ, F; POSSO, H; MOLANO, M; VAN DEN BRULE,A.J.C; RONDEROS, M. et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. **J Infect Dis**;190: 2077-87, 2004.

NAKAGAWA,J; TAMANI, T; Schirmer; J; BARIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero.**Rev Brasileira de Enfermagem**. [en línea], 63, abr.2010.

PASSOS, M.R.L. et al. Papilomavírose humana em genital, parte I. **J. Bras Doenças sex Transm**, 20(2):108-124, 2008.

PEREYRA, E.A.G; PARELLADA, C.I. **Entendendo melhor a infecção pelo Papilomavírus Humano**. Manual Schering 2003.

PINHO, A.A; JUNIOR, I.F. Prevenção do câncer do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de Papanicolaou. **Rev Bras Mater Infant**; 3:95-112, 2003.

RAMA CH, Roteli-Martins et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para câncer cervical . **Rev Saúde Pública**, vol.42, n. 1, p.123-130, 2008.

RAMOS, S. P., **Vacina contra HPV**. 2006. Disponível em: <http://www.gineco.com.br/colposco.htm>. Acesso em 06 de jan de 2012.

RIETHMULLER,D. et al.Genital human papillomavirus infection among women recruited for routine cervical cancer screening or for colposcopy determined by Hybrid Capture II and polymerase chain reaction. **Diagn Mol Pathol**; 8: 157-64, 1999.

RIVERA, R.Z, AGUILERA, J.T; LARRAIN, A.H. Epidemiologia del virus Papiloma Humano (HPV). **Rev. Chil. Obstet. Ginecol**; 67:501-506, 2002.

ROTELI-MARTINS,C.M, et al. Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de rastreamento brasileiro. **Rev Bras Ginecol Obstet**;29(11): 580-587,2007.

SEVERSON, J; EVANS, T.Y, LEE, P; CHAN, T; ARANY, I, TYRING, S.K. Human Papillomavirus Infections: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapy. **J Cut Med Surg**; 5(1): 43-60, 2001.

SHNEIDER, M.L.; SHNEIDER, V. **Atlas de Diagnóstico Diferencial em Citologia Ginecológica**. Rio de Janeiro. Editora Revinter, 1998.

SKEGG. D.C.G. Oral Contraceptives, Parity and Cervical Câncer. **The Lancet**, v.359: 1080-1081, 2002

SNOECK, R; ANDREI, G; De CLERRQ, E. Specific therapies for human papilloma virus infections. **Curr Opin Infec Dis**; 11: 733-737, 1998.

STONE, K.M. Human papillomavirus infection and genital warts: update on epidemiology and treatment. **Clin Infect Dis**; 20: S91-S97, 1995.

THOMISON, J; THOMAS,L.K; SHROYER, K.R. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. **Human Pathology**;39:154-66, 2008.

UTAGAWA, M. L.; LORETO, C.; MAEDA, M. Y. S.; KANAMURA, M. T.; LONGATTO FILHO, A. Papillomavirus Humano em esfregaços citológicos de mulheres acima de 50 anos: estudo morfológico e de hibridização "in situ" nas respectivas biópsias. **J. Bras. Gin.**, 107(4):83-87, 1997.

VARGAS, V.R.A; DALLA, CORTE, E.A, AMARAL ,R.G; MENEZES, H.S. Prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas em exame citológico numa determinada população de Santo Ângelo, **RS.RBAC**, ; 36:7-11, 2004.

XAVIER, Antônio Carlos. **Como fazer trabalhos científicos em eventos acadêmicos** .Recife :Editora Rêspel, 2010. p.48.

YIN, Robert K. **Estudo de caso: planejamento e métodos**. 2. ed. Porto Alegre: Bookman, 2001.