

1- INTRODUÇÃO

Apresentação do objeto de estudo

As verrugas anogenitais, conhecidas desde a antiguidade, foram estudadas exaustivamente, evidenciando que não existiam apenas as formas verrucosas, mas lesões não vistas a olho nu poderiam ser detectadas em colo uterino com lente de aumento e alterações celulares capazes de sugerir a presença de um vírus eram encontradas nos esfregaços destas lesões, positivamente associadas ao câncer (Leal, 2000)

No decorrer dos anos, vários estudos têm investigado o papel do Papiloma Vírus Humano (HPV) na carcinogênese cervical. Os primeiros relatos associavam-se basicamente às verrugas genitais. Somente após os trabalhos, que chamavam a atenção para a sua freqüente associação com o câncer do colo do útero, é que foi postulada sua participação como fator importante no processo multifatorial da gênese desta neoplasia (GLUCHOWISKI E SILVA 2007).

Em 2008, a IARC/OMS estimou que ocorreriam 12,4 milhões de casos novos e 7,6 milhões de óbitos por câncer no mundo. Para América do Sul, Central e Caribe, estimou-se em 2008 cerca de um milhão de casos novos de câncer e 589 mil óbitos. Em homens, o mais comum foi o câncer de próstata, seguido por pulmão, estômago e cólon e reto. Nas mulheres, o mais frequente foi o câncer de mama, seguido do colo do útero, cólon e reto, estômago e pulmão (WORLD CANCER REPORT, 2008 in Brasil, 2010).

Segundo relatório da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) OMS (World Câncer Report 2008), o impacto global do câncer mais que dobrou em 30 anos. (Brasil, 2010)

O alto índice de mortalidade devido ao câncer genital em mulheres sempre foi motivo de grande preocupação em todo mundo. Os países desenvolvidos conseguiram diminuir estes números com a ajuda da citologia, colposcopia e histologia (Leal, 2000)

Dos mais de 100 tipos de Papilomavirus humano (HPV) descritos, cerca de 40 são sexualmente transmissíveis e provocam a doença sexualmente transmissível mais frequente na atualidade. Na idade de 50 anos, 80% das mulheres terão sido contaminadas por esse vírus. Entretanto, a infecção é adquirida principalmente na adolescência e as maiores taxas de infecção aparecem nas mulheres sexualmente ativas com até 25 anos de idade. Enquanto a maioria das pessoas elimina a infecção em até dois anos, muitos tipos possuem alto risco de progressão para câncer, sendo o HPV identificado em mais de 99% dos carcinomas cervicais. (NADAL et al, 2010)

Justificativa

O HPV (Papilomavírus humano) é a doença sexualmente transmissível mais frequente em praticamente todo o mundo. As estatísticas norte-americanas apontam para uma assustadora cifra de 6 milhões de casos novos por ano. (FOCCHI, 2007)

Alguns autores admitem inclusive que a chance que todos nós temos de nos infectarmos com esse vírus, ao longo da vida, chegue próximo de 80% (homens e mulheres). Então, é um vírus extremamente prevalente. (FOCCHI, 2007)

A ciência vive em constante evolução, e as novas tecnologias nos fazem repensar quase que diariamente, nossos conhecimentos sobre tudo que nos cerca – principalmente na área da SAÚDE que está em constante evolução. Justifica-se então, constantes revisões bibliográficas no sentido de manter sempre atualizadas as novas descobertas.

Problema

O que diz a literatura sobre a relação entre o HPV (Papilomavírus humano) e o câncer de Cólo de Útero?

Objetivo

Evidenciar, a partir da literatura, a relação entre o HPV (Papilomavírus humano) e o câncer de Cólo de Útero, levantando dados sobre vírus, estrutura, modo de ação e novidades sobre a vacina contra o HPV contribuindo para a literatura especializada.

Metodologia

O procedimento metodológico utilizado para dar embasamento a este trabalho, será exclusivamente o da pesquisa bibliográfica. De acordo com Lakatos et al (2006),

“A pesquisa bibliográfica ou de fontes secundárias, abrange toda a bibliografia já tornada pública em relação ao tema de estudo (...), revistas, livros, pesquisas, monografias, teses, etc. Sua finalidade é colocar o pesquisador em contato direto com tudo o que foi escrito (...) sobre determinado assunto. A pesquisa bibliográfica não é mera repetição do que já foi dito ou escrito sobre certo assunto, mas propicia o exame de um tema sob novo enfoque ou abordagem, chegando a conclusões inovadoras”

De qualquer forma, é preciso deixar claro que revisão bibliográfica não é simples compilação – mesmo que organizada – de resumos de artigos (VIEIRA, 2003)

Uma revisão bibliográfica mostra a evolução de conhecimentos sobre o tema específico (...), e resume o que é importante sobre o tema (VIEIRA, 2003)

Na revisão bibliográfica, os pesquisadores selecionam os trabalhos que lhes parecem mais importantes, sem explicitar os critérios de seleção. (VIEIRA, 2003)

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1- TIPOS DE HPV

O HPV é um vírus comum que afeta tanto homens quanto mulheres. Existem mais de 100 tipos diferentes de HPV. Certos tipos de HPV causam verrugas comuns nas mãos e nos pés. A maioria dos tipos de HPV não causa nenhum tipo de sintoma e desaparece sem tratamento. (Manual Merck, 2009)

Cerca de 30 tipos de HPV são conhecidos como HPV genitais porque eles afetam a área genital. Alguns tipos provocam mudanças nas células do revestimento do colo do útero. Caso não sejam tratadas, estas células anormais podem se tornar células cancerosas. Outros tipos de HPV podem causar verrugas genitais e mudanças benignas (anormais, mas não cancerosas) no colo do útero. (Manual Merck, 2009).

Originalmente, experimentos com hibridização de DNA foram usados para definir novos tipos de HPV. Em 1994, o comitê de Nomenclatura do Papilomavirus definiu que para um isolado de HPV ser considerado novo tipo, a sequência nucleotídica das ORFs E6, E7 e L1 deveriam apresentar uma homologia inferior a 90% em relação às seqüências já estabelecidas, ou seja, diferir mais de 10% dos tipos conhecidos (Bernard, 1994).

Dados epidemiológicos e de estudos moleculares referem-se ao HPV como o fator mais importante para o desenvolvimento do câncer (Jacobs, 1997 in Leal 2000). Baseados nas relações filogenéticas e na presença de lesões cervicais benignas e malignas, esses HPVs são divididos em baixo grau e alto grau respectivamente. Assim, HPV 6,11,40,42,43 e 44 são considerados de baixo grau e os HPVs 16,18,31,33,35, 39,45,51,52,56,58,59,66 e 68 são considerados de alto risco (Jacobs, 1997 in Leal 2000).

Os HPVs de baixo risco geralmente estão associados a verrugas e lesões intra-epiteliais de baixo grau. Os HPVs de alto risco são associados a lesões intra-epiteliais de alto grau (NIC II, NIC III) e câncer cervical. O DNA de HPV é detectado em mais de 90% das pacientes com câncer invasivo da cérvix uterina. O HPV 16 é o mais prevalente, presente em cerca de 50% dos tumores cervicais em todo o mundo. Os outros tipos incluem o 18, 31 e 33 como os mais frequentes em peças anatômicas (Coutlée, 1999 in Leal 2000).

Quanto às lesões pré-cancerígenas (neoplasias intra-epiteliais cervicais grau I, II e III) a relação entre os tipos de HPV e o nível de acometimento histológico é menos clara. Estudos realizados por Kalantari e Karlsen (1997) demonstraram que em NIC I, 71% das amostras examinadas foram HPV positivo, sendo que o tipo 6 e 16 foram encontrados em igual quantidade. No NIC II, HPV 6 foi o tipo mais comum, embora o HPV 6 tenha ocorrido em 7,5% das amostras. Nos casos de NIC III, o tipo mais comum foi de HPV 16, seguido do HPV 33. Em todos os grupos ocorreu também infecção dupla ou múltipla (Leal 2000)

Alguns estudos tem associado o HPV 18 à lesão intraepitelial de baixo grau (NIC I / condiloma), lesão intraepitelial de alto grau (NIC II e III), carcinoma invasivo e adenocarcinoma de cérvix uterina (McLachlin 1997 in Leal 2000). Na população portadora do vírus sem lesão aparente, o HPV 16 é o tipo mais comum, embora somente a minoria destas mulheres desenvolverá o câncer cervical. (Xi, 1997 in Leal 2000).

2.2- ESTRUTURA VIRAL

Segundo o International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), o HPV está classificado atualmente na família Papillomaviridae (antiga Papovaviridae). Seu genoma é composto por uma dupla hélice de DNA circular, com aproximadamente 8 mil pares de bases. O genoma é pequeno e contém apenas alguns genes, todos codificados na mesma cadeia. O capsídeo é icosaédrico, com um diâmetro de 50 a 60nm e não é revestido por envelope lipídico. (Rosa et al, 2009).

O genoma viral é constituído por um DNA de fita dupla circular variando de 5 a 8 Kbp de tamanho dividido em região reguladora (LCR – *long control region*), que contém a origem de replicação (ORI) e a maioria dos promotores de transcrição. As regiões codificadoras são denominadas ORF (*open reading frames*), que são divididas nas seqüências precoce e tardia. (ROSA et al, 2009).

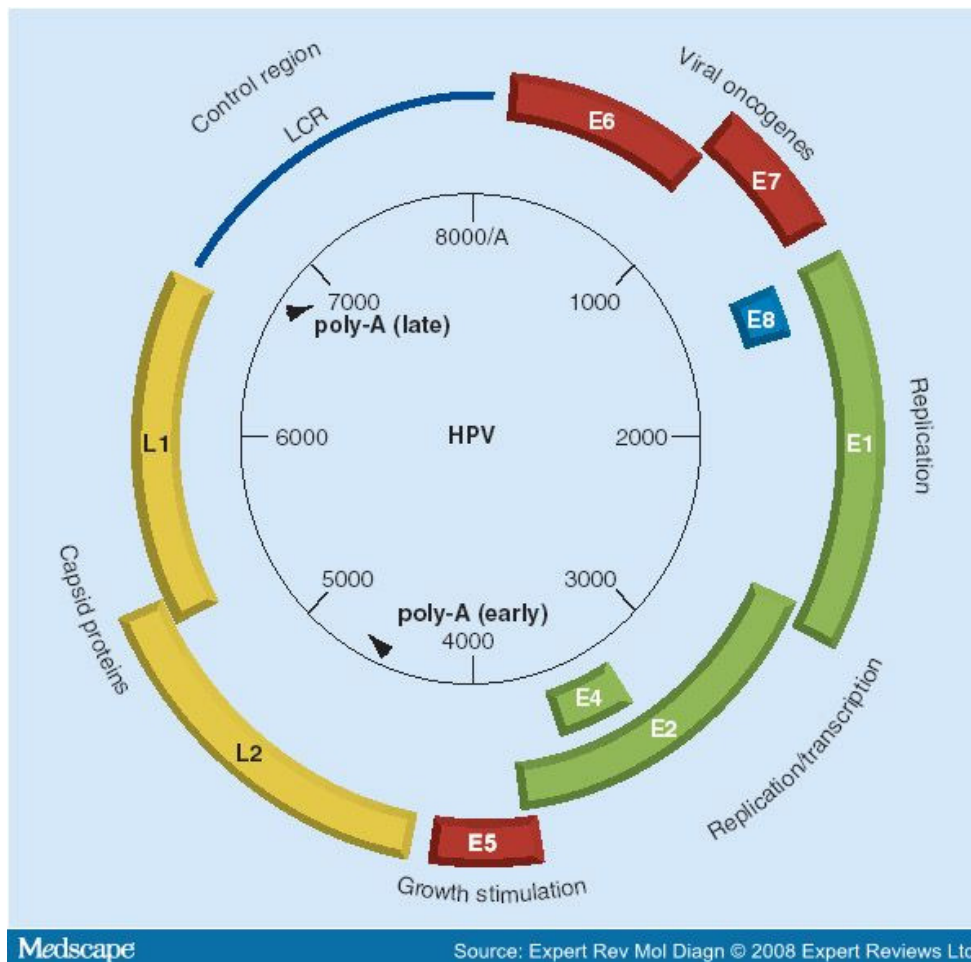


Fig 1 – Representação esquemática do Genoma do HPV 16. Onde:

L (Late): Genes que se expressam tardiamente no ciclo vital do vírus.

E (Early): Genes que se expressam precocemente o ciclo vital do vírus.

LCR (Long Control Region): Gene que fica entre o final de L1 e início de E6.

(<http://www.medscape.com/viewarticle/585223> Acessado em 05/11/2009)

A região precoce, constituída de aproximadamente 4.500 pares de bases, contém sete genes que codificam as proteínas não estruturais E1 e E2, envolvidas na replicação e no controle da transcrição, E4 esta ligada à maturação do vírus e à alteração da matriz intracelular; E5, E6 e E7 são responsáveis pela proliferação e transformação celular. (Leal, 2004).

A região tardia, com cerca de 2.500 pares de base, possui dois genes L1 e L2. O gene L1 codifica proteína principal do capsídeo, enquanto o gene L2 codifica a proteína secundária do capsídeo, sendo assim responsáveis pelas etapas finais da replicação do vírus. (ROSA et al, 2009).

A transcrição do HPV ocorre a partir de um único promotor, localizado à montante do Gene E6. Algumas vezes este processo parece não ser tão simples: podem existir vários promotores, e com isso, acontecer um processamento alternativo (splicing) de alguns RNAs, ou mesmo a síntese diferencial de certos RNAs em determinadas células. (Bibbo, 1998).

O papel oncogênico do papilomavírus esta bem estabelecido. A relação do HPV com a carcinogênese depende de vários fatores como o tipo, presença de variantes intratipos, carga pró-viral, presença de infecção múltipla, persistência da infecção e integração com o DNA da célula hospedeira. Todos estes fatores estão implicados na expressão de varias oncoproteínas, principalmente a E6 e E7. (Kang et al, 2004).

2.3- REPLICAÇÃO VIRAL

O ciclo de vida do HPV inicia com a penetração do vírus nas células epiteliais e só é completado com a diferenciação do ceratinócito, célula do hospedeiro onde o vírus se replica. A fase precoce da replicação viral ocorre nas células da camada basal da epiderme, onde o genoma viral e mantido estabilizado e é distribuído homogeneamente para as células filhas, favorecendo a manutenção da infecção viral. Nas camadas mais diferenciadas da epiderme acontece a forma vegetativa da infecção com a formação das partículas virais (Bibbo, 1998).

Dois métodos foram utilizados para estudar o ciclo de vida do papilomavirus *in vitro*, apesar das dificuldades inerentes. O primeiro estudou a replicação transiente em células transfectadas eficientemente, demonstrando a origem da replicação e a proteína viral essencial

para a replicação. O segundo, por sua vez, estudou a replicação de células livres de plasmídios, demonstrando a expressão da proteína viram purificada (Morte das células superficiais carregadas com vírus) ou bactérias. Ambos os métodos proporcionaram o conhecimento de que as proteínas E1 e E2 e seus sítios de ligação são necessários para uma replicação origem-específica eficiente. (Chow 1997 in Leal, 2000)

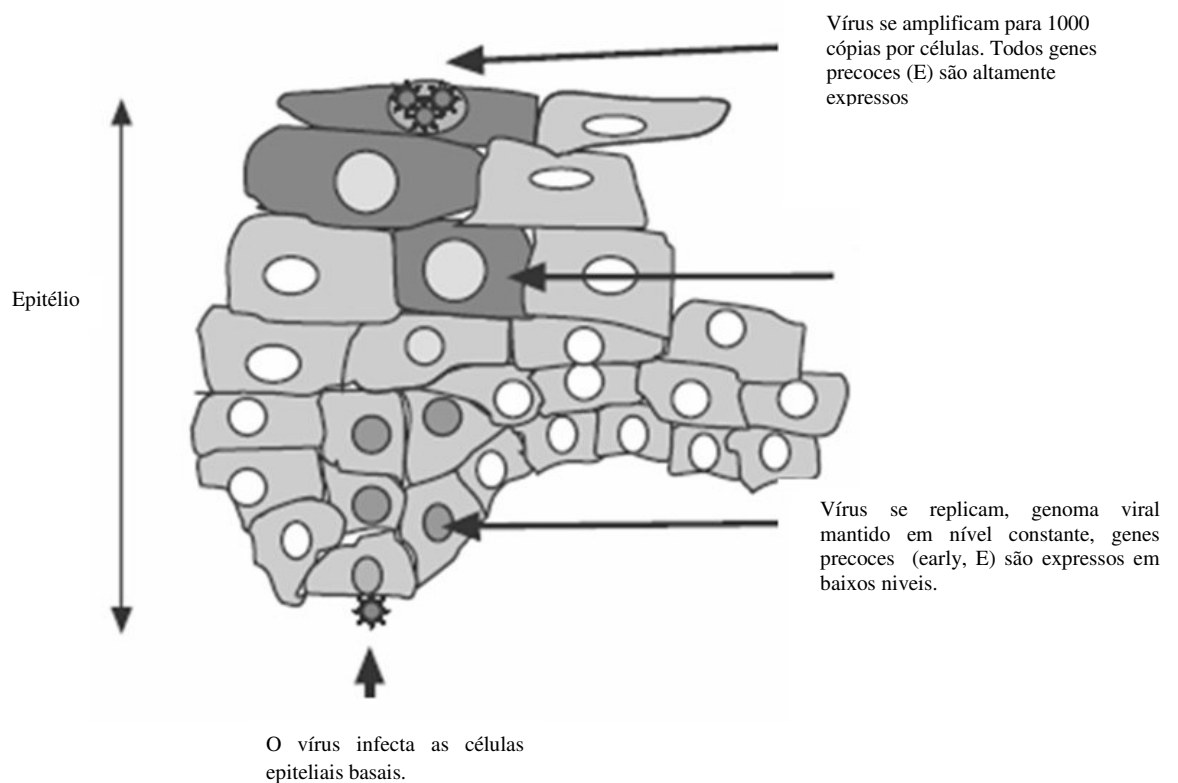


Fig 2 – Replicação do papiloma vírus nas células cervicais. (RIVOIRE, 2006)

Todos os tipos de HPV são replicados exclusivamente no núcleo da célula hospedeira. Em lesões de pele benignas, associadas ao HPV, o genoma viral encontra-se separado do DNA celular e surge como um plasmídio extra-cromossômico (corpo episomal). Em lesões malignas associadas aos HPV 16 e 18, contudo, o DNA viral se integra aos cromossomos hospedeiros.^{16,17} Para integrar-se ao DNA celular, é necessário que haja uma quebra no genoma viral. Esta separação não ocorre de forma aleatória, pois a maioria ocorre nas regiões *E1* e *E2* do vírus. O resultado dessa quebra é uma perda de função desses dois genes, acompanhada de uma desregulação dos genes *E6* e *E7*, resultando em transformação da célula

hospedeira. A região do cromossomo ao qual o genoma viral se integra não parece ser essencial para o desenvolvimento carcinogênico, uma vez que estas regiões variam muito. (RIVOIRE, 2006).

Das proteínas codificadas pelo genoma do HPV, principalmente as produzidas pela expressão dos genes *E6* e *E7* estão relacionadas com a carcinogênese mediada pelo HPV. Contudo, o mecanismo exato pelo qual o produto desses genes age ainda não foi completamente esclarecido. É possível que a ação ocorra através de interação com proteínas reguladoras do ciclo celular. Em particular, foi demonstrado que *E6* interage com a proteína *p53* e *E7* com a proteína *pRb*, causando desregulação do ciclo celular.¹⁸ Essas duas proteínas atuam prevenindo a transformação celular, interrompendo sua divisão e proliferação. (RIVOIRE, 2006).

2.4- O HPV E A CARCINOGENESE

O Papilomavírus humano (HPV) é um DNA-vírus não cultivável do grupo papovavírus. Atualmente são conhecidos mais de 70 tipos, 20 dos quais podem infectar o trato genital. Estão divididos em 3 grupos, de acordo com seu potencial de oncogenicidade. Os tipos de alto risco oncogênico, quando associados a outros co-fatores, tem relação com o desenvolvimento das neoplasias intra-epiteliais e do câncer invasor do colo uterino. (<http://www.hpvinfos.com.br>).

O número de casos novos de câncer de colo de útero esperados para ao Brasil no ano de 2010 é de 18.430, com um risco estimado de 18 casos a cada 100 mil mulheres (Brasil, 2010)

A carcinogênese é um processo de múltiplas etapas. Alterações no equilíbrio citogenético ocorrem na transformação do epitélio normal a câncer cervical. Numerosos

estudos apoiam a hipótese de que a infecção por HPV está associada com o desenvolvimento de alterações malignas e pré-malignas do trato genital inferior. (RIVOIRE et al, 2006).

A precocidade das atividades sexuais, múltiplos parceiros e sexo casual, o tabagismo, a imunossupressão (por exemplo, na população de pacientes aids), gravidez, doenças sexualmente transmissíveis prévias como herpes e clamídia, baixa ingestão de vitamina C e E, além do não cumprimento das medidas já adotadas como prevenção de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), como por exemplo, o simples uso de preservativos está reconhecidamente associado à sua incidência. (<http://www.hpvinfos.com.br>).

O câncer cervical é responsável por 6% de todas as neoplasias entre mulheres, com cerca de 500 mil novos casos diagnosticados a cada ano. Aproximadamente 231 mil mulheres morrem anualmente por câncer cervical invasivo, sendo que 80% dessas mortes ocorrem em países subdesenvolvidos; (ROSA et al, 2009) o que leva a grande preocupação.

Apesar de o Brasil ter aderido há muito tempo a programas de diagnóstico precoce das lesões intra-epiteliais cervicais, consideradas pré malignas, este ainda é um problema de saúde pública (Leal, 2004).

Em países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em cinco anos varia de 59% a 69%. Nos países em desenvolvimento, os casos são encontrados em estádios relativamente avançados, e, conseqüentemente, a sobrevida média é de cerca de 49% após cinco anos. A média mundial estimada é de 49% (Brasil, 2007).

Ainda existem muitos pacientes que desconhecem a associação entre câncer de colo de útero e o Papiloma Vírus Humano (HPV), ignorando, muitas vezes, os riscos de uma infecção. Desde 1995 o HPV, juntamente com outros fatores como herança genética, tabagismo e promiscuidade, tem sido associado ao desenvolvimento de neoplasia cervical

(Leal, 2000). No mundo todo, aproximadamente 37 mil mortes aconteceram devido a este agravo, sendo o vírus prevalente em 99,7% das mulheres (Guanilo, 2006).

As verrugas anogenitais, conhecidas desde a antiguidade, foram estudadas exaustivamente, evidenciando que não existiriam apenas as formas verrucosas, mas lesões não vistas a olho nu poderiam ser detectadas em colo uterino com lente de aumento e alterações celulares capazes de sugerir a presença de um vírus eram encontradas nos esfregaços destas lesões, possivelmente associadas ao câncer. Com novas tecnologias, as partículas virais foram reconhecidas em células cancerígenas (Bibbo, 1998).

O alto índice de mortalidade devido ao câncer genital em mulheres sempre foi motivo de grande preocupação em todo mundo. Os países desenvolvidos conseguiram diminuir estes números com a ajuda da citologia, colposcopia e histologia, enquanto os países em desenvolvimento ainda enfrentam um problema de saúde pública (Villa, 1995). Estima-se que a incidência em escala mundial seja de 500.000 casos por ano, sendo a patologia responsável por 15% de todas as neoplasias invasoras diagnosticadas em mulheres (Parellada, 1998)

Até a década de 1990, o teste de Papanicolaou convencional constituiu-se na principal estratégia utilizada em programas de rastreamento voltados para o controle do câncer do colo do útero. Novos métodos de rastreamento como testes de detecção do DNA do HPV e a inspeção visual do colo do útero utilizando ácido acético (VIA) ou lugol (VILI) são apontados, em vários estudos, como eficazes na redução das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero. No Brasil, o exame citopatológico é a estratégia de rastreamento recomendada pelo Ministério da Saúde prioritariamente para mulheres de 25 a 59 anos de idade. (Brasil, 2007)

Com os avanços das técnicas de biologia molecular foi possível estudar o genoma do HPV e verificar que existem muitos tipos virais. Alguns deles, como o 6 e o 11, classificados de baixo risco, não tendo potencial maligno, dificilmente progredirão para uma neoplasia

verdadeira. Os tipos 16, 18, 31 e 33 são exemplos de HPV de alto risco, citados na literatura como os mais comuns em peças histológicas, tendo alto poder maligno (Bibbo, 1998).

O câncer de colo de útero é considerado uma neoplasia prevenível, uma vez que estes tumores tem uma progressão lenta e podem ser detectados e tratados ainda como lesões pré cancerígenas. A associação entre HPV e neoplasia é tão forte que o vírus ocupa o centro das estratégias planejadas para reduzir o risco de carcinoma do trato genital inferior na mulher. Estudos utilizando métodos moleculares relatam que aproximadamente 5% das mulheres jovens desenvolvem anualmente anormalidades cervicais significativas relacionadas ao HPV (Parellada, 1998).

É estimado que uma redução de cerca de 80% da mortalidade por este câncer pode ser alcançada pelo rastreamento com teste de Papanicolau e o tratamento de lesões precursoras com alto potencial de malignidade ou carcinoma “in situ”. (Brasil, 2007).

Nas duas últimas décadas, o conhecimento sobre o ciclo de vida do HPV e seu papel no desenvolvimento dos cânceres ginecológicos (principalmente colo uterino, e vulva nas mulheres e câncer de pênis nos homens) e proctológicos (principalmente câncer anal), ampliou-se drasticamente. (<http://www.hpvinfos.com.br>).

2.5- TRANSFORMAÇÃO CELULAR

O câncer (Fig 3) é o resultado da alteração ocorrida no mecanismo de proliferação celular. Podem estar envolvidos neste processo os proto-oncogenes, que podem ser ativados e transformar-se oncogenes celulares, interferindo na multiplicação e diferenciação celular. O organismo se defende dos oncogenes suprimindo sua atuação através dos anti-oncogenes. Se essa defesa for inativada a célula fica sujeita a transformações. Os vírus oncogênicos como o HPV, em geral, estabelecem uma relação com a célula infectada que não a “lisa”, antes

integram seu genoma aos cromossomos celulares, mantendo o ciclo de vida da célula. (Santos, 1994 in Leal 2000).

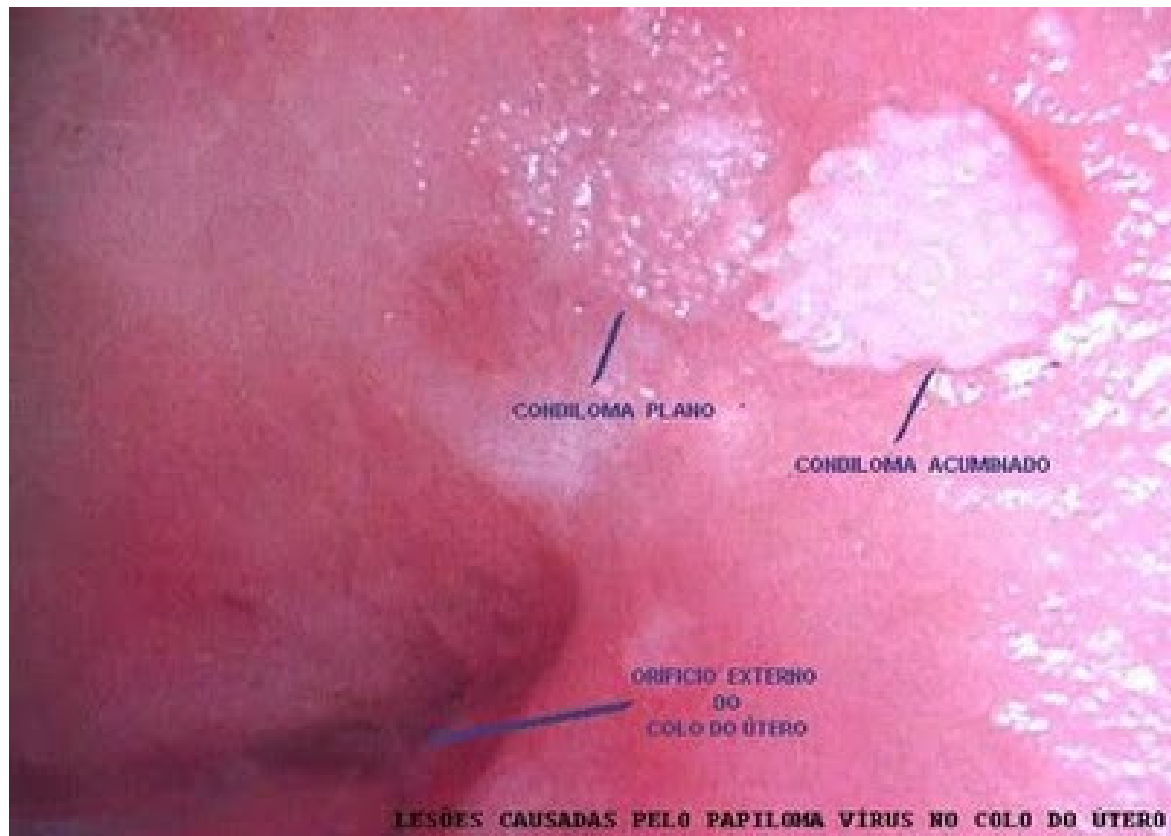


Fig 3 – Colo de útero infectado pelo HPV

As proteínas E1 e E2 regulam a síntese das proteínas codificadas pelos genes E6 e E7. Em fase avançada de infecção por HPVs de alto risco, geralmente ocorre integração do genoma viral ao genoma da célula. Para que isto aconteça deve haver uma quebra do DNA viral circular sem pró na região E1/E2. Como consequência estas proteínas não inativadas não atuando mais sobre E6 e E7 (Chetty, 1997 in Leal 2000). As proteínas E6 e E7 são responsáveis pela transformação das células infectadas, contribuindo para a proliferação descontrolada e subsequente evolução para o carcinoma (Kaurvien, 1996 in Leal 2000).

Evidências experimentais tem mostrado como ocorre o processo de carcinogênese. Essas proteínas (E6 e E7) se ligam a proteínas supressoras de tumores (p53 e pRb),

inativando-as (Kaurvien, 1996 in Leal 2000). A associação entre as proteínas E6/p53 com; e associados a outros fatores promovem a liberação da transformação celular (Song, 1999).

Song (1999) demonstrou que as proteínas E6 e E7 atuam em momentos distintos para a carcinogênese. E7 contribui primariamente para o estágio inicial de carcinogênese, requerido para a formação de tumores benignos, enquanto que E6 contribui para o estágio tardio da carcinogênese, envolvido na evolução maligna. Demonstraram também que E6, e não E7, é capaz de ativar a enzima telomerase, detectada em carcinomas invasivos e em neoplasia intraepitelial cervical de grau III.

Essa imortalização celular, na verdade, também envolve desarranjo da apoptose (morte celular programada que não requer inflamação ou necrose. Vários estudos realizados e mostram que o principal processo de regulação da morte celular envolve expressão de vários genes oncogênicos e gene oncosuppressores como o *c-myc*, *p53* e *bcl-2*. (Leal, 2000). A associação entre E6 e p53 pode acelerar o processo de apoptose, em contraste com o complexo E7/pRb que inibe em certas circunstâncias e também ativa o oncogene *e-myc*. Este último favorece a apoptose (Shoji, 1996).

Shoji e Saegusa (1996) demonstram que existe relação entre intensidade de apoptose e grau de malignidade do carcinoma cervical. A p53 desempenha um importante papel na manutenção da integridade do genoma, após a exposição a um agente danificador do DNA. Ao induzir a parada do ciclo celular na fase G1, em resposta ao dano sofrido, a p53 permite que o DNA seja reparado antes de continuar a síntese. Se esse reparo falha, a p53 pode induzir a morte celular programada (apoptose) ou tornar o genoma instável e conseqüentemente transformação maligna.

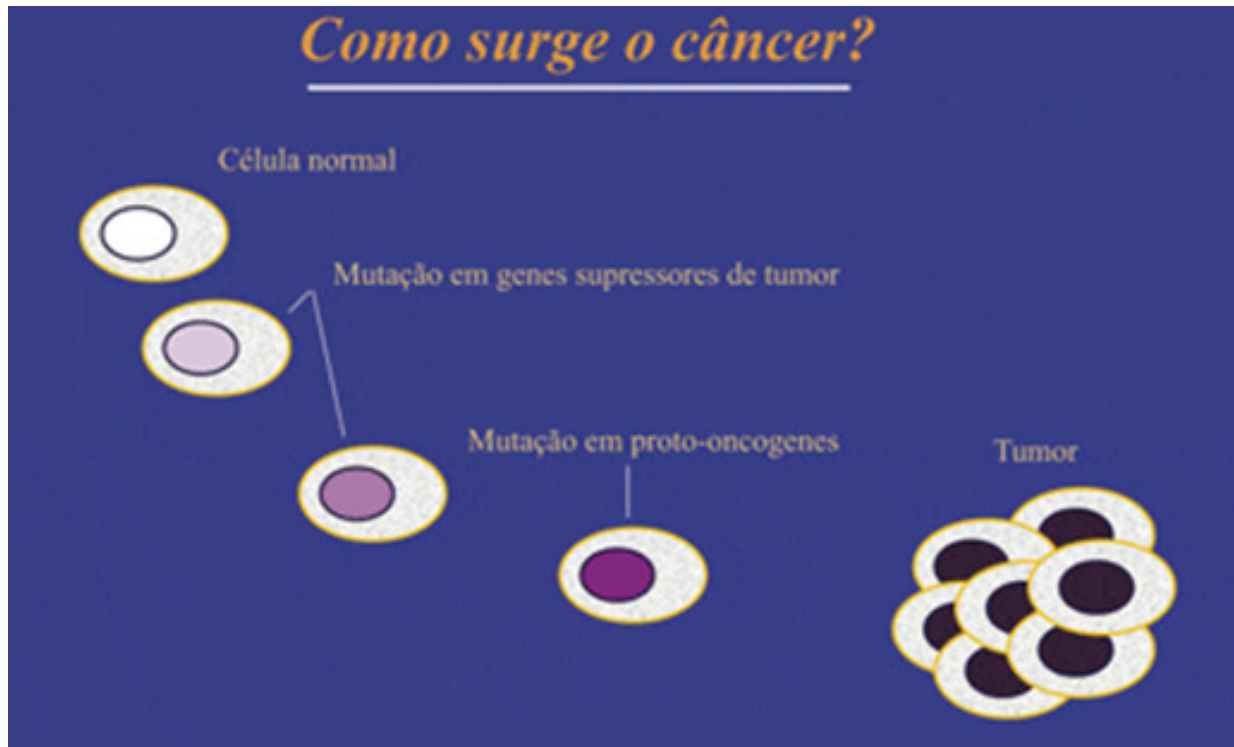


Fig 4 – Esquema sobre surgimento do câncer.

Os genes E6 e E7 do HPV 16 e 18 tem um papel importante na carcinogênese a nível molecular da neoplasia cervical, porque eles são altamente expressos em carcinomas cervicais.

2.6- FATORES DE RISCO ADICIONAIS

Vários co-fatores têm sido associados com o desenvolvimento do câncer cervical invasivo como paridade, uso de contraceptivos orais, tabagismo, imunossupressão, particularmente relatado em paciente com HIV, infecções com outras doenças sexualmente transmissíveis e deficiências nutricionais. Porém, seus verdadeiros papéis no desenvolvimento do câncer permanecem obscuros.

Idade da sexarca, número de parceiros sexuais e história de DSTs estão ligados ao processo de aquisição do HPV e não são considerados co-fatores para a progressão da infecção pelo vírus. (Rosa et al, 2009).

2.6.1- Uso de anticoncepcional oral.

A influência do comportamento sexual tem sido muito estudada como fator de risco para o câncer cervical. Alguns estudos encontraram associação do uso de anticoncepcional oral (ACO) e câncer de colo, porém existem controvérsias. (Rosa et al, 2009).

A contracepção hormonal por menos de cinco anos parece não aumentar o risco. Porém, mulheres que referem uso de ACO de 5 a 9 anos tiveram 2,8 vezes maior chance de desenvolver câncer em relação às que nunca o utilizaram. Esse risco aumenta quando a exposição ao ACO é relatada pelo período de mais de dez anos, passando a ser quatro vezes maior. A progesterona (acetato de medroxiprogesterona depo) trimestral não parece aumentar o risco de câncer de colo. Pouco se sabe sobre a ação na carcinogênese dos anticoncepcionais injetáveis mensais, que são muito utilizados na América Latina. (Rosa et al, 2009)

O mecanismo pelo qual os hormônios influenciariam na carcinogênese do câncer cervical não está bem esclarecido. Os hormônios promoveriam integração do DNA do HPV no genoma do hospedeiro com desregulação da expressão das proteínas E6 e E7. Estudos experimentais *in vivo* demonstram que existe sinergismo entre longo tempo de exposição ao estrogênio e carcinogênese cervical pelo HPV16. (Rosa et al, 2009)

2.6.2- Paridade.

Há algum tempo suspeitava-se de que a multiparidade pudesse aumentar o risco do câncer cervical. No entanto, tal associação confundia-se com o comportamento sexual. Atualmente alguns estudos de casos e controles confirmam o papel independente da alta paridade como fator de risco para carcinogênese cervical. (Rosa et al, 2009).

As trocas hormonais induzidas pela gestação poderiam estar relacionadas à persistência ou à progressão do HPV. A sororeatividade é mais alta na mulher não-grávida, sugerindo uma redução da resposta imune-humoral contra o HPV durante a gestação. O declínio da paridade poderia explicar a redução de câncer cervical em alguns países. (Rosa et al, 2009).

2.6.3- Tabagismo.

Uma consistente associação entre tabagismo e câncer cervical tem sido demonstrada por diversos estudos. Estudos evidenciam o papel do fumo como fator de risco para o câncer cervical. O tabagismo passivo também pode estar associado à neoplasia cervical. Autores discutem a possibilidade de que a proporção de mulheres que trabalham fora aumentou nos últimos anos, diminuindo o tempo de exposição das mesmas ao efeito do tabagismo passivo. (Rosa et al, 2009)

A evidência biológica para elucidar esse fator de risco ainda é obscura. A nicotina e outros carcinógenos específicos do tabaco foram encontrados nas células cervicais de mulheres tabagistas 80. A elevada concentração dos derivados do tabaco tem sido associada à depressão das células de Langerhans. (Rosa et al, 2009).

2.7- QUADRO CLÍNICO / SINTOMAS

A denominada neoplasia intraepitelial da vulva, mais conhecida pela sigla VIN, a qual deriva da sua denominação inglesa de vulvar intraepithelial neoplasia, é uma entidade patológica proposta há mais de 20 anos pela International Society for Study of Vulvo-vaginal Diseases (ISSVD) e posteriormente reconhecida pela International Society of Gynaecological Pathology (ISGYP) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O principal objetivo desta classificação foi o de integrar uma variedade de denominações, tais como eritroplasia de Queyrat, distrofia com atipia, carcinoma simplex, papulose bowenóide, doença de Bowen,

displasia condilomatosa, entre outras, numa entidade com caracterização histológica e prognóstica mais definida. (MOUTINHO, 2008).

Não existem sintomas e sinais característicos das VIN, mas a doença se traduz sempre por lesões clinicamente identificáveis. A biópsia com o auxílio do colposcópico permite o diagnóstico. (MOUTINHO, 2008).

O vírus pode ficar instalado no corpo por muito tempo sem se manifestar, apesar de poder ser transmitido. Pode entrar em ação em determinadas situações como na gravidez ou numa fase de estresse, quando a defesa do organismo fica abalada. A mulher tanto pode sentir uma leve coceira, ter dor durante a relação sexual ou notar um corrimento. O mais comum é ela não perceber qualquer alteração em seu corpo. (<http://www.gineco.com.br/>)

O interesse médico pela VIN se acentuou na última década, dado o reconhecimento do crescente aumento da incidência da doença, especialmente em mulheres jovens, pelo desenvolvimento de novas terapêuticas médicas dirigidas ao tratamento primário, melhor toleradas e menos mutilantes, e mais recentemente, pela comercialização das vacinas dirigidas contra o papilomavírus humano (HPV), as quais se têm mostrado muito eficazes na prevenção primária da doença. (MOUTINHO, 2008)

A infecção genital pelo HPV pode ser clínica, subclínica e latente. Enquanto sua forma clínica é facilmente detectada, nas formas subclínica e latente é necessário recorrer a métodos como colposcopia ou peniscopia, citologia, histologia ou ainda a métodos de detecção do DNA do vírus. (ANTUNES et al, 2004).

A infecção genital masculina em parceiros de mulheres contaminadas é pouco relatada na literatura. No entanto, análises histopatológicas em tecidos de biópsia realizadas com o auxílio da peniscopia confirmam a presença de alterações sugestivas de infecção pelo HPV em 30 a 65% dos parceiros. (ANTUNES et al, 2004).

Devido a sua alta prevalência, principalmente nas formas subclínicas e assintomáticas, e a sua elevada infectividade, a disseminação do HPV tende a ser universal entre os indivíduos sexualmente ativos, podendo o homem ser considerado importante propagador da infecção entre as mulheres. (ANTUNES et al, 2004).

Aliado a esses fatores, os altos índices de recidiva, confundindo e dificultando o tratamento, e a marcante associação entre o HPV e o carcinoma de colo uterino têm aumentado ainda mais a preocupação e o interesse na avaliação dos parceiros das mulheres contaminadas pelo vírus. (ANTUNES et al, 2004).

Não é conhecido o tempo em que o vírus pode permanecer nesse estado, e quais fatores são responsáveis pelo desenvolvimento de lesões. Por este motivo, não é possível estabelecer o intervalo mínimo entre a contaminação e o desenvolvimento de lesões, que pode ser de semanas, ou décadas. (<http://www.hpvinfos.com.br>).



Fig 5 - Lesão papular, pigmentada, com áreas de fissuração centrada no períneo e lesões papulares hiperqueratósicas que se estendem do períneo para o grande lábio esquerdo e para a região perianal direita.



Fig 6 – A aplicação do ácido acético a 3% acentua o aspecto elevado das lesões e permite a sua demarcação do epitélio normal.

Alguns estudos prospectivos têm demonstrado que em muitos indivíduos, a infecção terá um caráter transitório, podendo ser detectada ou não. O vírus poderá permanecer por muitos anos no estado latente e, após este período, originar novas lesões. Assim, a recidiva de lesões pelo HPV está muito mais provavelmente relacionada à ativação de "reservatórios" próprios de vírus do que à reinfecção pelo parceiro sexual. (<http://www.hpvinfosite.com.br>).

Os condilomas, dependendo do tamanho e localização anatômica, podem ser dolorosos, friáveis e/ou pruriginosos. Quando presentes no colo uterino, vagina, uretra e ânus, também podem ser sintomáticos. As verrugas intra-anais são predominantes em pacientes que tenham tido coito anal receptivo. Já as perianais podem ocorrer em homens e mulheres que não têm história de penetração anal. Menos frequentemente podem estar presentes em áreas extragenitais como conjuntivas, mucosa nasal, oral e laríngea. (<http://www.hpvinfosite.com.br>).

Na forma clínica as lesões podem ser únicas ou múltiplas, localizadas ou difusas e de tamanho variável, localizando-se mais frequentemente no homem, na glande, sulco bálano-prepucial e região perianal, e na mulher, na vulva, períneo, região perianal, vagina e colo. (<http://www.hpvinfosite.com.br>).

2.8- DIAGNOSTICO HPV

Felizmente a maioria dos pacientes que entram em contato com o HPV tem a capacidade de eliminá-lo espontaneamente, desse modo apenas uma porcentagem das pessoas infectadas irão ser submetidas aos tratamentos propostos. Alguns pacientes irão permanecer com o vírus na forma latente, e outros imunologicamente mais comprometidos irão permanecer com a infecção clínica recorrente (<http://www.hpvinfosite.com.br>).

Apenas o teste de papanicolau faz parte de procedimentos cobertos pelo SUS. Decisões acerca da cobertura e uso desses procedimentos podem ser muito auxiliadas por

estudos voltados para a eficiência comparativa desses métodos, em termos da custo-efetividade medida sob a perspectiva societal. (CAETANO et al 2006).

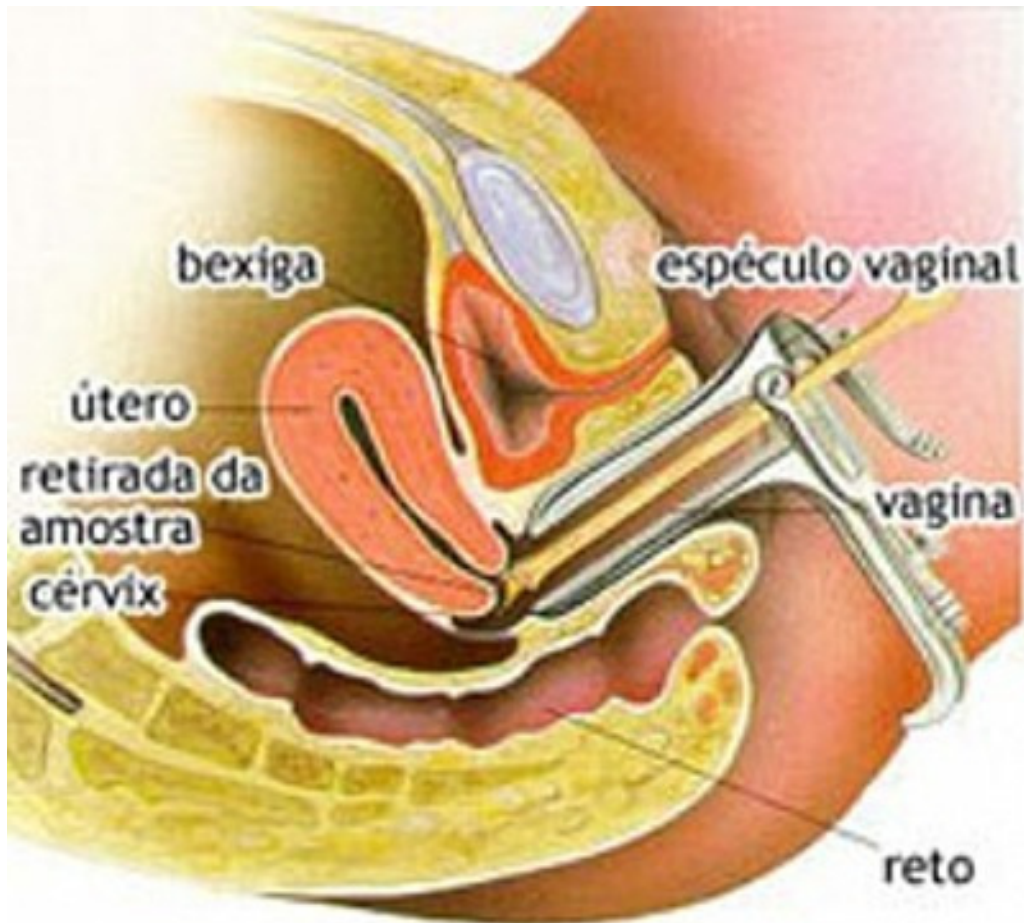


Fig 7 – Esquema demonstrativo Exame papanicolau

Introduzida na década de 40 por Papanicolau & Traut (1943), tornou-se a técnica de rastreamento mais difundida no mundo, para Motta et al. (2001) isso ocorre por sua significativa redução da mortalidade do câncer de colo do útero. (GLUCHOWISKI E SILVA 2007).

O teste de Papanicolau é capaz de detectá-lo em fase pré-maligna ou incipiente, quando é curável com medidas relativamente simples. Ainda que seja um exame rápido, de baixo custo e efetivo para detecção precoce, sua técnica de realização é vulnerável a erros de

coleta e de preparação da lâmina e a subjetividade na sua interpretação dos resultados. (CAETANO et al 2006).

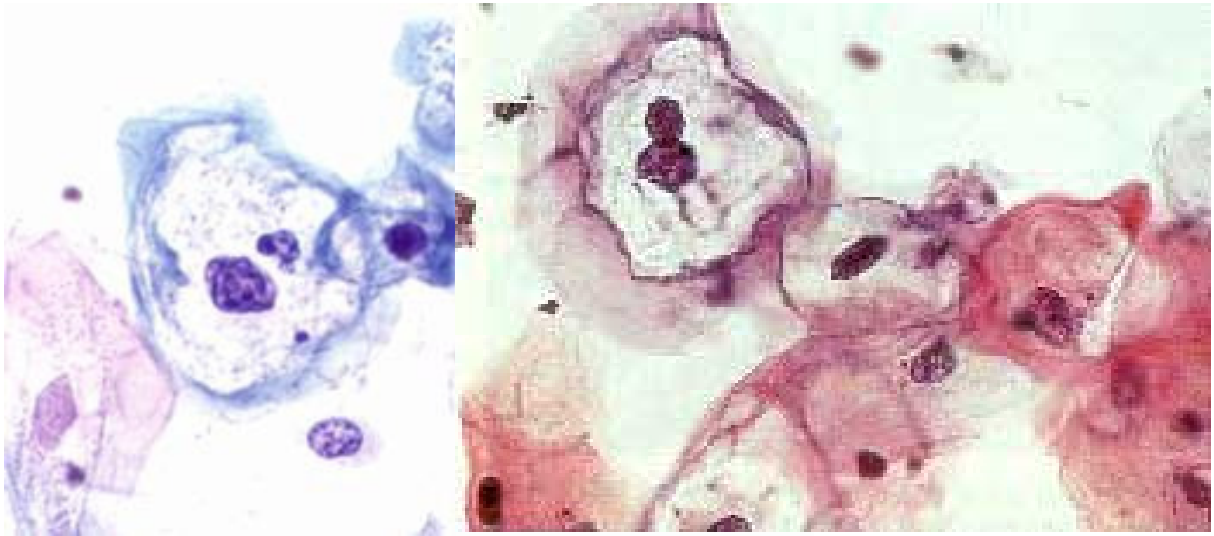


Fig 8– Visualização de lâmina colhida com a técnica de Papanicolau. Presença de Coilocito (Aro perinuclear). Efeito citopático compatível com HPV.

Além do teste de papanicolau, tradicionalmente usado há mais de 30 anos, novas tecnologias têm-se juntado ao arsenal diagnóstico disponível para a detecção precoce desse tipo de neoplasia, entre as quais se incluem a citologia em meio líquido e os testes para detecção do HPV por captura híbrida. (CAETANO et al 2006).

A citologia em meio líquido é um método segundo o qual as células cervicais são imersas em líquido conservante antes da fixação em lâmina, o que evita o ressecamento do material e reduz a quantidade de artefatos, produzindo menor taxa de exames insatisfatórios. (CAETANO et al 2006).

A captura híbrida II (CH II) parece ser adequada para esta finalidade, pois é de fácil execução e leitura e não é influenciada por condições locais como presença de infecção, inflamação, atrofia ou sangue. A CH II é melhor que a CH I, pois permite identificar maior número de tipos virais com aumento da sensibilidade, porém com a diminuição da especificidade. (BORGES et al, 2004).

O teste de captura de híbridos (CH II) identifica 134 tipos de vírus considerados de alto risco oncogênico (subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68) e 5 tipos de vírus de baixo risco oncogênico (6, 11, 42, 43 e 44), com uma sensibilidade superior à do exame citopatológico convencional na identificação do câncer do colo do útero ou suas lesões precursoras. (CAETANO et al, 2006).

Os testes para detecção do HPV tem sido propostos como estratégia complementar ou substitutiva da citologia oncológica na detecção precoce do câncer cérvico-uterino e de suas lesões precursoras, na triagem mais imediata de pacientes com células escamosas atípicas de significado indeterminado ou em mulheres com mais de 35 anos com neoplasia intra-epitelial escamosa de baixo grau. (CAETANO et al 2006).

A melhor qualidade dos resultados resultaria em uma sensibilidade potencialmente maior que a do teste de Papanicolau, permitindo, ainda, que o material residual seja utilizado para diagnóstico, por meio de métodos biomoleculares, de infecções sexualmente transmissíveis como clamídia e gonococcia. (CAETANO et al, 2006).

2.9- TERAPIAS / TRATAMENTO

Os tratamentos convencionais utilizados para coibir as manifestações clínicas da infecção genital pelo HPV têm a finalidade de destruir o epitélio infectado, seja por meios químicos (TCA, podofilina), físicos (EC, crio, laser), cirúrgicos ou ainda com drogas citotóxicas (5-FU). Na gravidez o uso dos métodos químicos devem ser evitados, assim como a imunoterapia, portanto damos preferência para o uso dos métodos físicos. (MARANA et al, 1999).

A maioria das infecções por HPV são assintomáticas, sendo que apenas 10% dos pacientes desenvolverão lesões verrucosas ou displasias. Em pacientes HIV positivos, as

manifestações anogenitais são mais agressivas e com maior número de recidivas. (PINCINATO et al, 2009).

O tratamento da doença está sempre justificado pelo elevado risco de progressão para cancro invasivo. (MOUTINHO, 2008).

Como não existe tratamento definitivo para os vírus em geral, o combate a esse tipo de microorganismo depende muito do sistema imunológico de cada um. O tratamento depende de alguns fatores:

- Da confirmação da presença do vírus;
- Se ele é ou não oncogênico;
- Da quantidade de vírus no material examinado;
- Local das lesões;
- Se as lesões são localizadas ou disseminadas;
- Tamanho das lesões;
- Tipos de infecção (clínica, subclínica ou latente).

Uma questão deve ser levantada e esclarecida: PORQUE TRATAR? Dentre as justificativas, podemos citar:

- Ao eliminar as lesões HPV induzidas com algum tipo de cauterização, estamos estimulando o sistema imunológico na eliminação do vírus;
- A eliminação das lesões pode prevenir a sua transmissão;

- A infecção pelo HPV é uma DST e como tal deve ser diagnosticada e tratada, além de aproveitarmos a oportunidade para pesquisar outras DST, avaliar e tratar os parceiros contaminados

O tratamento do HPV pode ser feito através de diversos métodos, cada um com suas limitações e com variados graus de eficácia e aceitabilidade por parte do paciente. Basicamente podem ser divididos em:

- Químicos: Utilizando-se ácido tricloroacético a 80% - 90% e podofilina;
- Quimioterápicos: Utilizando-se 5 fluorouracil, interleucina 2;
- Imunoterápicos: Utilizando-se Interferon alfa e beta, imiquimod e retinóides;
- Cirúrgicos: Pode ser utilizada a curetagem, excisão com tesoura, excisão com bisturi e os mais atuais que são excisão com alça de cirurgia de alta frequência (CAF) e o laser.

São inúmeras as modalidades de tratamento, cada qual com suas características de ação e efeitos colaterais. Sendo assim fica claro que nenhuma delas pode ser considerada como terapêutica única e ideal. (<http://www.virushpv.com.br/>).

É importante que o profissional responsável pelo tratamento tenha bom senso para decidir se deve ou não instituir algum tipo de tratamento. Escolher o método que tenha boa experiência, discutir com o paciente a melhor conduta em seu caso, expor para o paciente todas as possibilidades terapêuticas existentes para que ele possa opinar, e, finalmente, oferecer-lhe informações suficientes para que entenda melhor o comportamento desse vírus e possa amenizar suas angústias, evitando transtornos emocionais que possam interferir em seu relacionamento com o (a) parceiro (a) na esfera sexual e no seu estado de ânimo. (<http://www.virushpv.com.br/>).

MARANA et al destaca necessidade de se procurar novas formas de tratamento para a infecção pelo HPV nos grupos considerados de alto risco para recidivas após tratamento convencional. Segundo observação do mesmo, ele classifica de alto risco de recidiva após tratamento convencional os seguintes grupos:

- Os portadores de NIC, sendo tanto maior o risco quanto maior o grau da NIC;
- Infecção pelo HIV-1;
- Gestação.

Cabe ao profissional, responsável pelo tratamento, buscar métodos diagnósticos e terapêuticos mais recentes para não ficar a mercê das dúvidas e para que possa também oferecer o melhor tratamento ao seu paciente.

2.10- VACINA

As vacinas se constituem em tecnologias consideradas prioritárias para a saúde das populações, e dois fatores podem ser destacados como importantes para as transformações recentes nesse setor: desenvolvimento científico e tecnológico e de inovação (genômica, proteômica) e a proposição pelas organizações internacionais de fundos globais de financiamento das vacinas. (NOVAES, 2008).

Observa-se nas vacinas as mesmas dinâmicas que caracterizam atualmente os processos de produção de tecnologias e sua incorporação e difusão nos sistemas de saúde, porém com uma tendência para o encurtamento dos tempos entre a demonstração da segurança e eficácia, realização de estudos de custo-efetividade, aprovação para o mercado, difusão em escala populacional e incorporação em programas de saúde. (NOVAES, 2008).

A vacina contra o HPV se constitui em um caso particularmente interessante. Uma vacina profilática contra infecção persistente de sorotipos de HPV, reconhecidamente

associados ao desenvolvimento do câncer de colo uterino (causa necessária mas não suficiente). (NOVAES, 2008).

As vacinas não alteram o curso da doença pré-existente, mas protegem o indivíduo das cepas as quais não foi exposto. Uma vez que a infecção é geralmente adquirida logo após o início da vida sexual, a vacina é recomendada para mulheres que ainda não iniciaram essa atividade. (NADAL et al, 2008).

A idade sugerida para vacinação é aos 11 e 12 anos, podendo ter início a partir dos 9 anos. São aplicadas três doses intramusculares com intervalos de dois e seis meses após a primeira. Mulheres de 13 a 26 anos de idade que não tenham sido previamente vacinadas ou que não tenham recebido as três doses durante o período de um ano, quando tinham entre 11 e 12 anos, também podem ser imunizadas. (NADAL et al, 2008).

Mulheres mais velhas que ainda não tenham experiências sexuais podem ser beneficiadas. Embora a duração da imunidade seja desconhecida, as vacinas foram efetivas na prevenção da infecção e das doenças induzidas pelos genótipos virais específicos nas mulheres sem passado ou evidência da infecção pelo vírus, durante pelo menos cinco anos. (NADAL et al, 2008)

Ainda são necessários estudos que determinem a idade ideal para iniciar a vacinação, qual o tempo de imunização, a eficácia em homens e nos indivíduos já infectados pelo HPV e naqueles contaminados pelo HIV. É importante ressaltar que a vacinação não afasta a necessidade dos exames de rotina para rastreamento do câncer cervical. (NADAL et al, 2008).

Duas vacinas contra o papilomavirus humano foram aprovadas no Brasil: Cervarix da GlaxoSmithKline e Gardasil da Merck Sharp & Dohme. Ambas contêm a proteína L1 do capsídeo viral, produzidas através de tecnologia recombinante para a obtenção de partículas análogas às virais (VLPs) dos dois vírus mais comuns nos cânceres cervicais: HPV16 e o

HPV18. A quantidade de VLPs assim como o sistema adjuvante diferem em cada vacina. (ROSA et al, 2009).

As vacinas profiláticas prometem reduzir a incidência da infecção pelo HPV e das suas lesões clínicas e subclínicas. A presença dos tipos 16 e 18 em 70 a 76% dos carcinomas cervicais, e em 63 a 95% dos carcinomas não-cervicais, ressaltam o potencial para prevenção da maioria desses tumores pela vacina profilática contra o HPV. (NADAL et al, 2010).

Meta-análise sugeriu que 80% dos carcinomas anais poderiam ser evitados pela vacinação contra os tipos 16 e 18 do HPV, assim como, estudos prospectivos mostraram eficácia das vacinas bivalente e quadrivalente, contra esses mesmos tipos virais, em 60% dos vaginais, 40% dos vulvares e em quase a totalidade dos carcinomas cervicais, em mulheres com até 26 anos de idade. A vacina quadrivalente, que inclui os tipos 6 e 11, também se revelou eficaz contra as verrugas anogenitais. Atualmente, essas vacinas estão disponíveis e podem potencialmente reduzir a incidência de todos esses carcinomas, mas apenas se aplicadas antes do início das atividades sexuais. (NADAL et al, 2010).

Ensaio também comprovaram a proteção cruzada contra infecções causadas por outros tipos virais, como o 45 e o 31. Baseado nesses aspectos, a melhor estratégia será vacinar as meninas entre os 8 e os 14 anos de idade.⁹ A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a vacinação de mulheres entre os 10 e os 25 anos de idade. Todavia, a vacina quadrivalente foi eficaz em mulheres entre os 24 e os 45 anos que ainda não estavam infectadas pelos vírus pelos quais foram imunizadas. (NADAL et al, 2010)

Algumas dúvidas ainda devem ser respondidas e investigadas: Qual o tempo de duração da imunidade da vacina? Existirá um marcador imunológico para aferir a proteção? Qual a real proteção cruzada contra outros tipos de HPV? Qual o impacto dos outros tipos virais do HPV para os quais a vacina não confere imunidade? A importância do exame de Papanicolaou não será delegada ao segundo plano? Em sentindo-se protegidas contra o HPV, as mulheres vacinadas não contribuirão para o aumento de outras DSTs? Sabendo-se do alto

custo das vacinas, qual o custo-efetividade da vacinação em termos de saúde pública? Os homens também deveriam ser vacinados? (ROSA et al, 2009)

As vacinas vêm se mostrando mais efetivas quando administradas antes do início da atividade sexual e as campanhas de vacinação deverão ter como alvo os adolescentes e os pré-adolescentes. Espera-se, com o uso disseminado da vacina, que 70% dos cânceres cervicais sejam evitados, bem como a mesma proporção das outras doenças anogenitais associadas à infecção pelo HPV. (NADAL et al, 2010)

Devido à pouca idade do público-alvo para a vacinação, os médicos e os pais deverão auxiliar na tomada de decisão. De qualquer forma, a vacina contra o HPV é uma das esperanças para o futuro e a proposta do programa de vacinação, quando a mesma estiver disponível, deverá ser clara, concisa e com mensagem educativa tanto para o público leigo como para os profissionais de saúde. (NADAL et al, 2010)

3- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente o câncer de Cólono de Útero constitui um sério problema de saúde pública no país, com incidência elevada e gradativo aumento no número de casos, embora seja uma das poucas neoplasias passíveis de prevenção.

Foi possível perceber que a prevenção do aparecimento de um determinado tipo de câncer constitui no desenvolvimento de um conjunto de ações que tem a proposta de evitar que uma pessoa desenvolva a doença, incentivando por parte da pessoa ao cumprimento de certas medidas no sentido de afastar os “fatores de risco adicionais” que propiciam ao aparecimento da enfermidade.

Uma das formas mais corretas e eficientes de prevenção é a detecção e intervenção precoce, de qualquer anormalidade; pois, quando detectado inicialmente, o câncer de Cólono de Útero pode ser facilmente curado.

Percebe-se, na prática, que quanto maior é o atraso no diagnóstico do câncer, mais avançada estará a doença, maiores poderão ser as seqüelas decorrentes do tratamento e, por conseqüência, menores as chances de cura.

A criação da vacina constitui um acontecimento de grande impacto, no entanto, mesmo com toda segurança da vacina, não se pode dispensar as mulheres da realização dos exames ginecológicos de rotina uma vez que os mesmos também podem diagnosticar outras lesões e/ou inflamações decorrentes de outras patologias.

A vacina contra o HPV é uma das maiores esperanças para o futuro e a proposta do programa de vacinação, quando a mesma estiver disponível, deverá ser clara, concisa e com mensagem educativa tanto para o público leigo, como para os profissionais de saúde. Atualmente pesquisas estão sendo realizadas para maiores esclarecimentos, por exemplo, a respeito da vacinação em rapazes e a possível inclusão da mesma no programa de vacinação do Brasil.

Ficou claro neste estudo que, atualmente, o maior aliado na prevenção ao HPV é a conscientização da população, principalmente os jovens sobre os benefícios do uso de preservativos durante as relações sexuais; haja visto que ela previne a contaminação inclusive de outras doenças como HIV, HEPATITE, SÍFILIS etc.

4- REFERÊNCIAS

<http://www.hpvinfos.com.br/> (Acesso dia 09 de outubro 2010)

<http://www.gineco.com.br/> (Acesso dia 10 de outubro 2010)

ANTUNES, A. A. et al. **Prevalência de colicitose em biópsias penianas de parceiros de mulheres com lesões genitais induzidas pelo HPV.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2004; 26 (7): 557-562.

BIBBO, M. Lesões Relacionadas à Infecção por HPV no trato Anogenital. Editora Revinta, 1998.

BERNARD H. **Identification na Assessment of Know and Novel Human Papillomaviruses By Polymerase Chain Reaction Amplification, Restriction Fragment Length Polymorphisms, Nucleotide Sequence, And Phylogenetic Algorithms.** The Journal of Infections Diseases, 1994.

BEUTNER, K, R. TYRING, S. **Human Papillomavirus and Human Disease.** The American Journal os Medicine, v. 107, 1997.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Incidência de Câncer no Brasil. Estimativas, 2008.** Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer; 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Incidência de Câncer no Brasil. Estimativas, 2010.** Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer; 2010.

FOCCHI, José. Professor Doutor Jose Fochi fala sobre HPV. **Roche. Solução em HPV.** Evolução e tecnologia em seu laboratório para a saúde da mulher. São Paulo, 2007, ano 9, n.3, p.6-7, Revista Newslab – Ed.

GUANILO, M. C TU. **Papilomavírus Humano e Neoplasia Cervical: A produção Científica dos Países da America Latina e Caribe nos Últimos 11 Anos.** Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis 18(1): 2006, p58-61..

LAKATOS, E. M. et al. **Metodologia do Tratamento Científico:** procedimentos básicos, pesquisa bibliográfica, projeto e relatório, publicações e trabalhos científicos. Editora Atlas. São Paulo; 1992.

KANG, H.T.K et al. **Transition to an irreversible state os senescence in HeLa cells arrested by repression of HPV E6 an E7 genes.** Mechanisms os Ageing and Development, v125., 2004.

PARELLADA, C. I. **Fatores de Riscos para Câncer Cervical e seus Precusores.** Revista Brasileira de Colposcopia – Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, Volume 1, Número1, outubro/dezembro de 1998.

VILLA, L.L. **Papilomavirus Humano e Câncer do Colo do Útero.** Lars e Hars, volume 97, 1995, p. 60-67.

LEAL, A. B. **Incidência de Papilomavírus Humanos e dos Tipos Oncogênicos Mais Frequentes na População de Ilhéus, Bahia, no Período de Um Ano.** Monografia Especialização, UESC, 2000.

LEAL, A.M.B. **Identificação dos Tipos de Papilomavirus Humano Oncogênicos e das Variantes do HPV 16 em Lesões Intraepiteliais do Colo Uterino.** Dissertação de Mestrado, UESC, 2004.

MANUAL MERCK, disponível em <http://www.msd-brazil.com>, acessado em 09/11/2009

MARANA, H. R. C. et al. **Fatores de Risco para Recidiva após Tratamento de Lesões Provocadas pelo HPV no Trato Genital Feminino.** Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia, 1999; 21 (4): 201-205.

MOUTINHO, J. A. F. **Neoplasia intraepitelial vulvar: um problema atual.** Rev Brasileira de Ginecologia Obstetrícia. 2008; 30(8):420-6

NADAL, L. R. M. et al. **Indicações da Vacina Contra o Papiloma Vírus Humano.** Rev Bras Coloproctologia, 2008; Janeiro/Março.

NADAL, S. R. et al.. **Vacina Contra o Papilomavirus Humano. O Que é Preciso Saber?.** Rev Bras Coloproctologia, 2010; Abril/Junho.

NOVAES, H. M. D. **A vacina contra HPV e o câncer de colo de útero: desafios para a sua incorporação em sistemas de saúde.** 2008. Rev Bras Epidemiologia; 11(3): 505-25

PINCINATO, A. L. et al. **Reicidiva de Lesões Associadas ao HPV em pacientes HIV positivos Após Tratamento Cirúrgico.** 2009; Rev bras Coloproct,29(2): 169-173

RIVOIRE, W. A. Et al. **Biologia Celular do Câncer Cervical. Revista Brasileira de Saúde Matern. Infant.** Recife, outubro e dezembro/2006.

ROSA, M.I. et al. **Papilomavirus Humano e Neoplasia Cervical.** Caderno de Saúde Publica, Rio de Janeiro, Maio 2009.

SONG, S. PITOT, H. C e LAMBERT P. F. **The Human Papillomavirus Type 16 E6 Gene alone is Sufficient to Induce Carcinomas in Transgenic Animals.** Journal os Virology, Volume 73, número 7, julho 1999.

SHOJI Y, SAEGUSA, M. **Correlation of apoptosis with tumor cell differentiation, progression, and HPV infection en cervical carcinoma.** Journal of Clinical Pathology, Volume 49, número 2, 1996, p. 134-138.

VIEIRA, Sonia et al. **Metodologia Científica para a Área de Saúde.** 2003; 8ª edição. Ed. Elsevier.