

**UNIVERSIDADE PAULISTA
CENTRO DE CONSULTORIA EDUCACIONAL**

VIVIANE COSTA DE ALMEIDA

**A INFECÇÃO PELO HPV E A GÊNESE
DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO**

RECIFE
2011

VIVIANE COSTA DE ALMEIDA

**A INFECÇÃO PELO HPV E A GÊNESE
DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO**

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

Orientador: M Sc. Gustavo Santiago Dimech

RECIFE
2011

VIVIANE COSTA DE ALMEIDA

**A INFECÇÃO PELO HPV E A GÊNESE
DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Citologia Clínica.

Recife, 31 de Janeiro de 2011.

EXAMINADOR:

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que sempre me apoiaram e incentivaram no meu crescimento profissional, servindo como referência de caráter e dignidade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, sem sua ajuda e proteção não chegaria a lugar nenhum.

Ao meu namorado Tulyo, que sempre esteve ao meu lado, me incentivando e apoiando com seu carinho, amor e dedicação.

À minha família, alicerce da minha vida.

Aos colegas da Pós Graduação, saudades.

À amiga Valesca, sempre prestativa e determinada naquilo que se propõe fazer.

Aos professores da Pós-Graduação pelos ensinamentos e sabedoria que me nortearam durante todo esse período, fazendo-me crescer intelectualmente.

Ao Professor Gustavo Dimech pela orientação do trabalho.

A Diretoria e administração do CCE.

“O homem erudito é um descobridor de fatos que já existem – mas o homem sábio é um criador de valores que não existem e que ele faz existir.”

Albert Einstein.

RESUMO:

O Papilomavírus humano (HPV) é um DNA-vírus que infecta células epiteliais da pele e da mucosa de humanos, causando diversos tipos de lesões. Acredita-se que seja a infecção viral mais frequentemente transmitida por via sexual, originando também uma das mais prevalentes entre todas as doenças sexualmente transmissíveis. Este vírus causa verrugas ou outras lesões não verrucosas em várias partes do corpo como a pele, pé, boca, órgãos genitais, entre outros. É uma doença também conhecida como crista de galo e condiloma acuminado. Atinge homens e mulheres que têm vida sexual ativa. É reconhecido como agente etiológico central do câncer da cérvix, tendo sido encontrado na grande maioria das lesões neoplásicas. O HPV pode manifestar-se ou ficar latente, dependendo dos fatores pré-disponíveis tais como idade, resposta imunológica, multiplicidade de parceiros sexuais, estresse patológico. A transmissão acontece por meio da pele, através do contato com a região infectada e por meio de microcortes, comuns em qualquer relação sexual. O controle da transmissão do HPV e o diagnóstico precoce são fundamentais para a sua prevenção. A doença é diagnosticada pelos aspectos clínicos, colposcópicos, citopatológicos e histopatológicos, que compõem o tripé clássico descrito pela literatura. A citologia de Papanicolau é importante método de orientação, além de ser de simples execução e altamente confiável. Portanto, diante da gravidade e importância da patologia causada pelo Papilomavírus e, por ser ainda um tema complexo para alguns e desconhecido para outros, este trabalho baseia-se em um estudo histórico documental, através de um levantamento bibliográfico sobre o HPV, com o intuito de alertar e esclarecer a população sobre esta DST, que não é tão divulgada quanto a AIDS e outras, mas que pode levar a consequências igualmente devastadoras, dependendo da progressão e evolução da doença.

Palavras-chave: Câncer do útero, Papilomavírus humano, Papanicolau, condiloma acuminado, HPV.

ABSTRACT:

The human papillomavirus (HPV) is a DNA virus that infects epithelial cells of the skin and mucous membranes of humans, causing several injuries. It is believed that viral infection is most commonly spread through sexual contact while also leading one of the most prevalent of all sexually transmitted diseases. This virus causes warts or other lesions not verrucose in various parts of the body such as skin, foot, mouth, genitals, among others. It is a disease also known as cockscomb and condyloma acuminata. Affects men and women who are sexually active. It is recognized as the etiologic agent of cervical cancer center, having been found in most neoplastic lesions. HPV can be expressed or latent, depending on the predisposing prenatal factors such as age, immune response, multiple sexual partners, pathological stress. The transmission occurs through the skin, through contact with infected region and through microjoints common in any sexual relationship. The control of transmission of HPV and early diagnosis are key to prevention. The disease is dignostic by clinical, colposcopic, cytological and histological findings, which make up the classic tripod described in the literature. Pap cytology is an important method of guidance, in addition to being simple to perform and highly reliable. Therefore, given the gravity and importance of disease caused by the papillomavirus, and still be a complex issue for some and unknown to others, this work is based on a historical study of documents, through a literature on HPV in order to alert and inform the population about this STD, it is not so widespread as AIDS and others, but that can lead to devastating consequences also, depending on the progression and evolution of the disease.

Keywords: Cervical cancer, human papillomavirus, Pap smears, condyloma acuminata, HPV.

SÚMARIO

INTRODUÇÃO.....	09
1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV).....	12
1.1 HISTÓRICO.....	15
1.2 TRANSMISSÃO.....	17
1.3 CICLO FISIOPATOLÓGICO.....	19
1.4 HPV UMA QUESTÃO DE SAÚDE PÚBLICA.....	21
1.5 DIAGNÓSTICO.....	25
1.6 TRATAMENTO.....	29
1.6.1 Condilomas exofíticos.....	30
1.6.2 Lesões sub-clínicas.....	30
1.6.3 Lesões associadas às neoplasias intraepiteliais.....	31
1.7- PREVALÊNCIA.....	33
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
REFERÊNCIAS.....	37

INTRODUÇÃO

As doenças sexualmente transmissíveis desde tempos remotos são alvo de muitos debates, palestras e divulgação através da mídia, que hoje com suas inovações tecnológicas, é capaz de alcançar a população de forma mais abrangente e universal. Porém paradoxalmente a essa realidade ainda existe restrição e dificuldade por parte de algumas pessoas ao acesso à informação legítima e confiável a respeito de assuntos como este, seja pelo contexto onde estão inseridas: condição sócio-econômica, grau de escolaridade, tabus religiosos ou, até mesmo, desinteresse e falta de atenção com sua própria saúde.

Uma realidade bastante preocupante hoje é a precocidade no início da vida sexual da mulher, sem que haja um trabalho de prevenção e orientação quanto aos riscos dessa prática. Devido a jovem idade, iniciam suas relações sem os conhecimentos necessários quanto aos métodos contraceptivos e a prevenção das doenças sexualmente transmissíveis. Como resultado, pode surgir o aumento do número de DSTs (doenças sexualmente transmissíveis). Essas doenças podem comprometer seriamente o organismo dos indivíduos. Algumas delas não têm cura ou provocam danos graves a saúde, como no caso do Papilomavírus humano (HPV), que se associa ao aparecimento do câncer cérvico-uterino (OLIVEIRA, 2005).

O HPV é responsável por 99% dos casos de câncer do colo. Trata-se de um parasita intracelular, capaz de acelerar a velocidade das mitoses celulares, o que aumenta a chance de desenvolvimento de atipias. Estudos recentes revelaram que o HPV possui proteínas que interagem com os genes supressores de tumor p53 e erb. (ENGEL E NICOLICH, 2008).

Existem aproximadamente cento e cinquenta tipos de HPV descritos na literatura mundial, dos quais cerca de quarenta acometem os órgãos genitais, assumindo maior importância pela provável relação com câncer e pela possibilidade de serem transmitidos pela via sexual, passando a ser fundamental o estudo da papilomavirose, questão de saúde pública (JACYNTHO, 2001).

Geneticamente são vírus que apresentam uma molécula de DNA dupla, circular, com estrutura poliédrica, não cultivável *in vitro* e estudados através de clonagem molecular. O vírus pode ficar semanas, meses e anos sem manifestar-se,

ou seja, ficar latente por um longo período, ou até mesmo nunca se manifestar por não encontrar condições favoráveis ao seu desenvolvimento (ABRÃO, 1995).

A infecção pelo HPV é endêmica entre os indivíduos sexualmente ativos. Pelo menos 50% das mulheres sexualmente ativas são ou já foram portadoras aos 50 anos de idade. (ENGEL E NICOLICH, 2008).

A literatura revela que a incidência das infecções pelo Papilomavírus Humano vem aumentando significativamente no mundo ocidental. É a infecção sexualmente transmitida mais comum do trato genital feminino. Não existem dúvidas de que, em alguns países, o aumento da promiscuidade sexual, a diminuição da idade da primeira relação sexual, e a abolição do uso de condom a favor da contracepção oral aumentam a frequência da infecção por HPV (ENGEL E NICOLICH, 2008).

No Brasil, os dados estatísticos são escassos e não traduzem, certamente, a verdadeira magnitude da infecção induzida pelo HPV. No entanto confirmam a tendência mundial de avanço da virose. O HPV pode acometer pessoas de qualquer idade, mas é mais freqüente na faixa compreendida entre 20 e 40 anos, período de maior atividade sexual (ENGEL E NICOLICH, 2008).

Após a exposição, o vírus coloniza todo o epitélio do trato genital inferior. Pode, então, existir uma ampla variação individual de manifestações clínicas, que provavelmente, são reguladas pela resposta imunológica local ou sistêmica do hospedeiro, além da presença ou ausência de co-fatores. A associação HPV-HIV ocorre com certa frequência. Assim, é necessária uma vigilância maior nas HIV positivo. A recidiva das lesões é quase uma constante (ENGEL E NICOLICH, 2008).

Os HPV, atualmente, não podem ser propagados em sistemas de culturas de células. Por este motivo, o diagnóstico da infecção por HPV é obtido pela detecção dos seus efeitos morfológicos sobre a citologia e histopatologia, ou do seu ácido desoxirribonucléico (DNA). É importante salientar que não existe método ideal para a identificação do HPV. Cada método é limitado pela sensibilidade, pela praticidade, pelo custo e pela disponibilidade (ENGEL E NICOLICH, 2008).

Quanto ao tratamento do HPV, é importante salientar que o objetivo principal não é a erradicação do vírus, pois ainda não temos drogas ou métodos capazes de conseguir este objetivo, mas sim destruir a lesão que está causando. Na verdade, quem destrói o vírus é o sistema imunológico da paciente. É notório que a simples presença do vírus, sem ocasionar nenhuma lesão, não necessita de tratamento, além do que, boa parte das lesões, principalmente condilomas pequenos e lesões

de baixo grau, tem grande potencial de regressão espontânea. No entanto deve-se pensar em tratamento do HPV por vários motivos: erradicar condilomas acuminados por questões estéticas, para evitar infecções secundárias e para prevenção de possível malignidade, prevenção da transmissão vertical e prevenção da transmissão horizontal, pois a infecção pelo HPV é uma DST e a destruição das lesões clínicas e subclínicas diminui possibilidade de transmissão a outros contatos (ENGEL E NICOLICH, 2008).

A prevenção, como estratégia para o controle da transmissão do HPV e promoção do diagnóstico precoce, deve ter como componente a constante informação para a população geral. Para tanto, são necessárias atividades educativas capazes de promover a percepção dos fatores de risco associados, em especial aos relacionados com o comportamento sexual, além da adoção de medidas preventivas de caráter pessoal.

No sentido de auxiliar para que os indivíduos percebam a necessidade de maior cuidado, é fundamental, durante o atendimento, o aconselhamento das pessoas infectadas e de seus parceiros. Deve-se sempre enfatizar a associação entre o HPV e as outras DSTs, incluindo a infecção pelo HIV. É também importante estimular a adesão ao tratamento das lesões HPV-induzidas, informando ao paciente sobre a possibilidade de casos assintomáticos ou oligossintomáticos, mas susceptíveis a graves complicações. Bem orientada, essa abordagem educativo-assistencial pode constituir um momento privilegiado de prevenção de infecção pelo HPV.

Assim este estudo tem por objetivo abordar o tema Papilomavírus Humano, descrevendo aspectos de sua biologia, assim como fatores relacionados à infecção tais como: transmissão, fatores de risco, diagnóstico e tratamento e sua relação com o desenvolvimento do câncer do colo do útero.

1 PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

O HPV, sigla em inglês que significa Vírus do Papiloma Humano, é uma doença sexualmente transmissível que causa verrugas ou outras lesões não verrucosas em várias partes do corpo como a pele, pé, boca, órgãos genitais, entre outros. Conhecida também como crista de galo e condiloma acuminado, atinge homens e mulheres que têm vida sexual ativa (MURRAY E BROWN, 1990). De acordo com o Comitê Internacional sobre Taxonomia dos vírus (The International Committee on Taxonomy of Viruses), que agrupa os vírus em famílias, subfamílias e gêneros, o HPV é classificado (GOMPEL E KOSS, 1997). Família – Papovaviridae polymavirinae; Subfamília - Papilomavirinae polyomavirus; Gênero- Papilomavírus.

Grandes estudos epidemiológicos têm sido realizados até o momento para as infecções genitais causadas por HPV. Tais estudos revelaram que as infecções por certos tipos de HPV são um importante fator de risco para câncer cervical, que é o segundo tumor maligno mais freqüente em mulheres. A cada ano cerca de 500.000 novos casos de câncer cervical ocorrem no mundo todo e, 50% das mulheres com o diagnóstico da doença, eventualmente morrem devido à mesma (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O HPV é um vírus de DNA (ácido desoxirribonucléico), e, de acordo com a sequência de DNA que ele tem, ou seja, sua sequência genética, pode-se tipá-lo (HPV 1, 2, 3, assim por diante). Os de tipo 1 e 2 são encontrados preferencialmente em epitélio plantar e palmar, incluindo epitélio dos dedos, enquanto os do tipo 16 e 18 infectam a mucosa genital, não sendo encontrados na epiderme. Alguns deles, como os HPV 16, 18, 31, 33, 35, 61 e outros, até mesmo outros ainda não identificados, têm a capacidade de misturar seu material genético com o da célula hospedeira. Outros HPV, como os 6, 11, o grupo dos 40, etc, geralmente não misturam seu material genético com o do hospedeiro e estão associados a lesões menos graves, porém, por vezes, exuberantes como os condilomas acuminados, apesar de não terem sido relacionados a vírus em séculos passados, só descobriu-se essa relação casual no século XX (CAMPOS, 2005).

No trato genital, mais de 35 tipos de HPV já foram descobertos e aproximadamente 20 deles estão associados ao câncer cervical. Os HPVs genitais podem infectar o epitélio escamoso e as membranas mucosas da cérvix, da vagina, da vulva, do pênis e da região perianal e podem induzir o aparecimento de verrugas

genitais (condiloma acuminado), lesões intra epiteliais malpighianas pré-cancerosas ou cânceres (GROSS E BARRASSO, 1999).

Os vários tipos de HPV foram inicialmente descobertos a partir de formas particulares de lesões hiperproliferativas epiteliais, cutâneas ou mucosas em diferentes partes do corpo. O HPV 16 tem sido encontrado em cerca de 50 a 60% dos tumores estudados em todas as partes do mundo. Os tipos 18, 31 e 45 são, em conjunto, encontrados em aproximadamente 20 a 30% dos casos (FONSECA, LUNG E IKUTA, 1998).

Os papilomas são muito difundidos na população normal e estima-se que pelo menos 10 a 20% das mulheres são infectadas de modo latente. Se forem pesquisadas de maneira cumulativa por PCR (Polymerase Chain Reaction), pode-se até detectá-los em 50% das pacientes (GOMPEL & KOSS, 1997).

Segundo Singer e Monaghan (1995), as infecções causadas pelos vírus do papiloma, sejam elas de caráter maligno ou não, inicialmente possuem eventos em comum. A infecção inicial é comumente acompanhada por infecção viral produtiva e dados mais recentes sugerem que o processo patológico pode ser autolimitado e regredir espontaneamente na maioria das pacientes. Em contraste, quando o HPV integra-se aos cromossomos do hospedeiro, as lesões assim produzidas parecem ter um índice extremamente baixo de remissão espontânea (SILVA FILHO E LONGATTO FILHO, 2000).

Reforçando o relato anterior, Halbe 1993, afirma que o processo de infecção pelo HPV inicia-se com a inoculação do vírus no hospedeiro, que ocorre em locais de micro-traumas no trato genital, frequentemente durante uma relação sexual com um parceiro infectado. Após a inoculação, o HPV pode penetrar até a camada basal, atravessando a membrana celular e, seu genoma pode então ser transportado ao núcleo da célula infectada. O mecanismo de replicação do DNA viral é então traduzido e transcrito, levando a formação de proteínas virais específicas. Dependendo do indivíduo e das características da infecção, esta colonização resulta numa expressão viral ativa ou permanece na forma latente. No primeiro caso, temos como principal característica os distúrbios de crescimento e maturação celular. No segundo, pode ocorrer um curso variado, evoluindo como lesão subclínica ou clínica no mesmo indivíduo, quando seguido por longos períodos (HALBE, 1993).

No colo do útero, os processos proliferativos podem ter um progressivo agravamento, surgindo atipias nucleares e a perda da capacidade de diferenciação

das células epiteliais. O processo da carcinogênese é complexo, com ocorrência de sucessivas mutações, o que acarreta um período de ação e a possibilidade da existência de muitos outros fatores concorrentes (SILVANY FILHO, 1998).

Deve-se explicar o fenômeno de latência virótica, que ocorre na papilomavirose. Quando há a latência e o adormecimento do vírus, não há a doença, havendo um equilíbrio do vírus com o hospedeiro. Para que ocorra a doença é necessário que o HPV e seus cofatores atinjam a resposta imunológica do organismo. Se a imunidade é alta, fica latente, não ocorre a doença e as pessoas nem sabe que ocorreu, pois os exames continuam normais e o vírus em latência, não faz mal para o organismo; não causa lesão precursora de câncer e provavelmente não é contaminante, ou no máximo, é pouco contaminante. O HPV pode ficar latente um dia, um mês, dez anos, trinta anos, uma vida (KJAER, 1990).

As alterações celulares associadas ao HPV ou aos efeitos citopáticos foram descritas pela primeira vez como células com uma cavidade perinuclear bem definida, óticamente clara e com citoplasma com bordas densas, os coilócitos (SOLOMOM E NAYAR, 2004).

O Coilócito é uma célula epitelial escamosa de tipo intermediário ou metaplásica, aumentada de volume, contendo 1, 2 ou vários núcleos hiper cromáticos, discretamente irregulares. A cromatina é densa e pode ser granulosa e grosseira. Os nucléolos estão ausentes ou indefinidos. Mostra tendência a forma oval ou arredondada (MORAES, SILVA FILHO E LONGATTO FILHO, 2000).

O núcleo excêntrico está rodeado por uma zona clara, irregular que pode variar de tamanho, de um pequeno halo até um largo espaço vazio, ocupando grande parte do citoplasma. Neste espaço pode ser encontrado material fagocitado ocasionalmente, e a imunocitoquímica pode revelar a citoqueratina. (MORAES, SILVA FILHO E LONGATTO FILHO, 2000).

Para Gupta (1991), o coilócito é um excelente indicador da infecção HPV, mostrando um alto grau de especificidade, pois em 90% dos condilomas com alteração coilocitótica foram detectados antígenos HPV, com técnicas imunoenzimáticas (MORAES, SILVA FILHO E LONGATTO FILHO, 2000).

Nos casos em que ocorre um comprometimento de ambas as mucosas, a ecto e a endocérvice, portanto, envolvendo a zona de transformação, encontramos uma mescla de células escamosas infectadas, maduras, metaplásicas e paraqueratóticas. Os esfregaços apresentam uma ampla variação nas suas

características, com ou sem predomínio das células disqueratóticas ou dos coilócitos (MORAES, SILVA FILHO E LONGATTO FILHO, 2000).

Macrocitose, macronucleose, multinucleação e o aspecto particular *cell within a cell* (célula dentro de célula) são outros achados. A multinucleação é o resultado da capacidade reduzida das células para dobrar o complemento de DNA nuclear durante a divisão (MORAES, SILVA FILHO E LONGATTO FILHO, 2000).

Em relação às alterações celulares implicadas nas neoplasias intra-epiteliais cervicais, merece ênfase a fase de expressão ativa do genoma viral, que ocorre durante a diferenciação e migração celular para a superfície, relacionado ao fato de que frequentemente os tipos de HPV indicados como causadores de transformação maligna na célula integram-se ao DNA do hospedeiro. A fase de expressão ativa caracteriza-se por proliferação capilar epitelial rápida que, dependendo da permissividade celular, do tipo viral, da suscetibilidade do hospedeiro e da presença de co-fatores tais como: fatores imunológicos, fatores dietéticos, tabagismo, contraceptivos orais, associação com AIDS, tal proliferação epitelial resulta em acantose, hipercromasia e atividade mitótica aumentada, descaracterizando totalmente de sua forma fisiológica a estrutura do epitélio cervical. Assim, as lesões malignas e benignas relacionadas ao HPV têm sua regressão, persistência ou evolução dependente de eventos biológicos múltiplos e complexos, nos quais fatores individuais estão envolvidos (PINTO, 2002).

Entretanto, vale salientar que, em se tratando do estado imunológico e todas as teorias que analisam a gênese da neoplasia cervical, há evidências de que, mesmo que todos os fatores indutores estejam presentes, não haverá degeneração maligna se o estado imune do hospedeiro estiver em perfeitas condições (ABRÃO, 1995).

1.1 HISTÓRICO

Os relatos a respeito do papilomavírus tiveram seu início nas pesquisas realizadas por Shope e Hurst, no qual em 1933 estudando lesões em coelhos selvagens, observaram que a doença poderia ser transmitida através de um estrato filtrado e sem nenhuma célula ao coelho doméstico. Os autores deduziram que a doença seria de origem viral e alguns anos mais tarde, Rous e Kidd (1940)

mostraram que este vírus provoca cânceres cutâneos quando exposto à pele (GOMPEL E KOSS, 1997).

Depois deste experimento, os papilomavírus têm sido detectados em um grande número de vertebrados, porém são altamente específicos da espécie e raramente cruzam a barreira entre os táxons. Na espécie humana, o vírus é chamado de Papilomavírus Humano (HPV), o qual se associa a verrugas cutâneas e a vegetações venéreas ou condilomas acuminados ou planos (SINGER E MONAGHAN, 1995).

Num artigo editado em 1969, Teokharov acreditava ser incomum a concomitância entre os dois tipos de verrugas causadas pelo HPV, genitais e cutâneas. Ele concluiu que as genitais eram infecções viróticas venéreas independentes e distintas das cutâneas. Almeida *et al* (1969) comprovando a teoria de Teokharov, demonstrou através da imunomicroscopia eletrônica, que o vírus das verrugas genitais diferiam antigenicamente daquelas isoladas de verrugas cutâneas (JACYNTHO, ALMEIDA FILHO E MALDONADO, 1994).

Segundo Gross e Barrasso (1999), os tipos de HPVs variam no seu tropismo tecidual, nas suas associações a lesões diferentes e no seu potencial oncogênico. De acordo com sua homologia da sequência de DNA e a sua associação a lesões clínicas, eles podem ser basicamente agrupados em tipo mucoso, cutâneo e tipo cutâneo/ associado a epidermodisplasia verruciforme (EV).

Por volta de 1976/77, Meisels e Purola divulgaram estudos sobre as lesões cervicais subclínicas, as quais correlacionaram as imagens celulares do efeito citopatogênico virótico (coilocitose) aos condilomas. Eles identificaram dessa forma, uma nova entidade histológica, diferente das formas papilomatosas antes descritas, o até então desconhecido condiloma plano, lesão com caracteres celulares similares aos dos condilomas acuminados, porém sem sua estrutura papilomatosa típica (JACYNTHO, ALMEIDA FILHO E MALDONADO, 1994).

Os últimos dez anos foram marcados por grandes avanços quanto ao conhecimento do papel do HPV como agente etiológico central do câncer da cérvix uterina. Mais de 70 tipos de papilomas já foram identificados através das técnicas de hibridização molecular, sendo que aproximadamente 20 tipos já foram descritos na infecção do colo uterino (FONSECA, LUNG E IKUTA, 1998).

1.2 TRANSMISSÃO

Fazendo analogia sobre o modo de transmissão do HPV com o HSV (vírus do herpes simples), cuja virose também é uma doença sexualmente transmissível (DST), tem-se que os dois vírus citados e muitos outros, assim como várias bactérias e fungos, podem ser transmitidos pela via sexual e através de objetos contaminados (fômites), apesar de serem mais facilmente transmitidos com o contato sexual, sobretudo quando estão em plena multiplicação; doença ativa; doença em manifestação clínica, principalmente na forma proliferativa (JACYNTHO, 2001).

A transmissão acontece por meio da pele, no simples contato com a região infectada e por meio de microcortes – comuns em qualquer relação sexual. Não precisa haver penetração para ocorrer a transmissão, o que pode tornar a camisinha inútil para evitar o contágio. “O problema do HPV é que ele não se instala apenas internamente. Ele pode estar na virilha, nas coxas, ao redor da região genital”. Outra forma de se adquirir, apesar de mais rara, é no contato com toalhas, sabonetes e outros objetos de uso pessoal. (STIVANIN, 2006)

Acredita-se que a via privilegiada de transmissão de uma infecção por HPV seria a via sexual, embora existam outras vias de contaminação, como a via neonatal, responsável pela papilomatose juvenil da laringe no recém-nascido. A autocontaminação na criança e a heterocontaminação da mãe para a criança são possíveis a partir de verrugas vulvares na esfera anogenital externa (CAMPOS, 2005).

O HPV é transmitido pelo contato genital com a pessoa infectada (incluindo sexo oral), podendo ocorrer, durante o parto, da mãe para o filho. Na maioria das vezes, a infecção é transitória e desaparece sem deixar vestígios. Por isso, quando se realiza o diagnóstico, não se consegue saber se a infecção é recente ou antiga. A doença viral pode permanecer sem se manifestar visivelmente no corpo da pessoa (OLIVEIRA, 2005).

A transmissão vertical (pelo parto) é muito rara quando as lesões são pequenas e ainda mais rara quando o parto é cesariano. Deve-se ressaltar que as crianças podem infectar-se através de objetos contaminados, tais como lençóis, vasos sanitários e não obrigatoriamente no momento do parto ou por abuso sexual. A papilomatose é tratada e controlada durante a gravidez e, na maioria dos casos, o

parto transvaginal ocorre sem problemas. Assim, não se tem como confirmar cientificamente que o HPV seja transmitido exclusivamente por contato sexual (JACYNTHO, 2001).

Reforçando o que foi citado anteriormente, Sedlacek (1989) demonstrou a presença de HPV em recém-nascidos cujas mães não apresentavam nenhuma lesão viral e eram soro-negativas para esse vírus. A presença de condilomas anogenitais na criança não deve, portanto, lançar suspeita imediata de abuso sexual. É possível que a transmissão ocorra no nascimento e que o vírus permaneça em estado latente durante a vida do indivíduo.

Sabe-se também que os diferentes tipos de vírus, inclusive os tipos 16 e 18, podem ser identificados nas mulheres sem lesão cervical, especialmente na gravidez. Consequentemente, a presença de vírus não implica necessariamente na existência de uma lesão morfológica. Outros fatores de risco são necessários para provocar a lesão, por exemplo, os já mencionados fenômenos imunodepressivos, numerosos parceiros ou vida sexual precoce (CAMPOS, 2005).

Há vários fatores de risco identificados para o câncer do colo do útero, entre eles o tabagismo (diretamente relacionado à quantidade de cigarros fumados), atividade sexual antes dos 18 anos de idade, pluralidade de parceiros sexuais, poucos hábitos de higiene e uso prolongados de contraceptivos orais. Estudos recentes mostram ainda que o vírus do papiloma humano (HPV) e o herpesvírus tipo II (HSV) têm papel importante no desenvolvimento da displasia das células cervicais e sua transformação em células cancerosas. O HPV está presente em 99% dos casos do câncer do colo do útero (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Em geral, o carcinoma do colo uterino mostra maior incidência nas classes sociais inferiores, em países em desenvolvimento, mulheres negras americanas, não virgens, viúvas e divorciadas, múltíparas e mulheres promíscuas (ALEIXO NETO, 1991).

O controle da transmissão do HPV e o diagnóstico precoce são fundamentais para a prevenção. A população geral deve receber sempre informações e esclarecimentos sobre os mecanismos de transmissão e dos riscos da infecção, de forma precisa, porém simplificada, enfatizando-se a necessidade de hábitos sexuais e de higiene adequados, preconizando-se o uso de preservativos e regularidade nas consultas ginecológicas e urológicas preventivas (SCHWARZSCHILD, 2001).

1.3 CICLO FISIOPATOLÓGICO

O Papilomavírus Humano é um vírus de DNA icosaédrico com cerca de 7.900 pares de bases (pb), epitélio trópico, produzindo lesões de caráter benigno (condiloma acuminado, condiloma plano ou invertido) e determinando, circunstancialmente, o carcinoma escamoso, adenocarcinoma e formas mistas do colo uterino e alhures. O vírus possui dois tipos de proteína estrutural: L1 (proteína maior), que são gêneros específicos, sendo sua presença correlacionada ao HPV intacto nos tecidos, servindo como medidor indireto de infectividade; e L2 (proteína menor), que é altamente tipo-específica (ENGEL E NICOLICH, 2008).

Os estados físicos do DNA do vírus são diferentes nas lesões benignas e malignas. Nas primeiras a multiplicação celular impede a multiplicação virótica independente. As células migrando em direção à superfície do epitélio, no processo de polarização celular, sofrem maturação com ceratinização, sem que o DNA-HPV se incorpore ao genoma, permanecendo sob a forma de epissomas. Quando completo o desenvolvimento celular, o DNA viral sofre multiplicação, com síntese de capsídeos protéicos e formação de vírions, e a célula-alvo manifesta alterações citopáticas, cuja expressão morfológica mais comum é o coilócito (FREITAS, MENKE E RIVORE, 1993).

A persistência dos genomas virais pode aumentar a velocidade de proliferação celular ou prolongar o tempo de vida dos ceratinócitos, o que resulta no espessamento do epitélio ou hiperplasia. Estas células, entretanto, são normais quanto a ploidia e normalmente não apresentam uma diferenciação alterada (ABRÃO, 1995).

No que concerne a carcinogênese (lesão maligna), a infecção por HPV por si não é suficiente, e a progressão tumoral ocorre em uma pequena percentagem de indivíduos infectados pelo vírus e está estimulada por mutágenos químicos ou físicos. As partículas maduras de HPV não podem ser detectadas em carcinomas, mas o DNA viral persiste e os genes precoces são expressos (LORINCZ, 1997).

Três produtos dos genes precoces do HPV, as proteínas E5, E6 e E7 demonstraram ter atividade oncogênica em ensaios de transformação. Essas oncoproteínas virais interagem com as proteínas celulares implicadas no controle do ciclo celular e por conseqüência estimulam a proliferação ou interfere na diferenciação das células infectadas (LORINCZ, 1997).

Dados experimentais *in vitro* indicaram que os produtos de gene E6 e E7 dos HPVs de alto risco como os de número 16 e 18, desempenham um papel crucial na carcinogênese induzida pelo vírus devido à interação com as proteínas supressoras de tumor p53 e pRB (DIAS, 1998).

As proteínas E6 dos HPVs genitais de alto risco formam complexos com p53 e a proteína E7 interage com a pRB. As expressões de E6 e E7 são ambas necessárias para imortalização dos ceratinócitos e para a manutenção do fenótipo da célula cancerosa em tumores associados ao HPV. Em carcinomas induzidos pelos HPVs 16 ou 18, E6 e E7 estão superexpressas em comparação à expressão delas em lesões não cancerosas (DIAS, 1998).

As proteínas do complexo E6 dos HPVs 16 e 18 com p53 degradam e inativam o p53 pela via de proteólise mediada pela ubiquitina (proteína que marca outras proteínas para serem degradadas intracelularmente). A destruição da p53 resulta em aumento da instabilidade genética e em acúmulo das mutações oncogênicas (LORINCZ, 1997).

A E7 é uma fosfoproteína responsável pela transformação celular, estimulação da síntese de DNA e ativação transcricional. A proteína E7 fosforilada dos tipos de HPV de alto risco se liga às formas hiposfosforiladas da pRB e esta interação libera o fator de transcrição dos genes dependentes E2F ligado ao pRB, o qual ativa então a transcrição dos genes dependentes de E2F requisitados para a síntese de DNA (GROSS E BARRASSO, 1999).

A proteína E7 do HPV 16 forma complexos de alta afinidade com pRB, enquanto que a E7 dos HPVs de baixo risco, como HPV 6 tem afinidade muito menor pela pRB e é menos rapidamente fosforilada. Muitos dados experimentais mostraram que a formação do complexo E7-pRB é importante, mas não é suficiente para a transformação celular. Além da pRB, a E7 liga-se à proteína relacionada a pRB107 e p130, as quais estão também envolvidas no controle E2F. A ligação da E7 ao pRB e às proteínas relacionadas a ela, leva a inativação funcional dessas proteínas e, conseqüentemente a desregulação da síntese de DNA (GROSS E BARRASSO, 1999).

A E7 também interage com ciclinas e CDKs (Cinases dependentes de ciclina), que são reguladoras da progressão do ciclo celular. As CDKs são expressas em todas as etapas do ciclo celular, porém sua atividade é regulada pelas ciclinas, as

quais são diferentemente expressas, de modo fase específico, no ciclo celular (GROSS E BARRASSO, 1999).

Dados experimentais recentes mostraram que a coexpressão da E6 e E7 levando à inativação de ambas p53 e pRB, é necessária para a transformação eficaz induzida por HPV em ceratinócitos da mucosa cervical. Se somente E7 estiver expressa, as células estimuladas por E2F podem ainda ser eliminadas pelo processo de apoptose induzido pela p53. Se, entretanto, a p53 for inativada pela E6, as células desreguladas pela E7 podem continuar a proliferar e, portanto, podem-se tornar potenciais células tumorais (DIAS, 1998).

As proteínas E5 podem ser encontradas nos HPVs genitais de baixo e alto risco, são hidrofóbicas e contêm três supostos domínios transmembrana. A E5 fica localizada nas membranas intracelulares do aparelho de Golgi, no retículo endoplasmático e nas membranas nucleares (BIBBO E MORAIS FILHO, 1998).

As E5 dos HPVs não podem imortalizar as células humanas. Suas atividades transformantes são devido à estimulação mitogênica através do sinal das vias de transdução dos receptores de fator de crescimento. A E5 parece atuar sinergicamente com o fator de crescimento epidérmico (epidermal growth factor-EGF) neste aspecto (ABRÃO, 1995).

1.4 HPV UMA QUESTÃO DE SAÚDE PÚBLICA

Durante anos, a saúde no Brasil tratou das endemias e epidemias, presentes nesses períodos, de forma ineficiente e paliativa. Conforme Mendes (1995) na década de 1920 evidenciava-se dois modelos assistenciais: o modelo sanitaria campanhista e o modelo médico assistencial privatista. Ambos não atendiam as necessidades da população. O primeiro caracterizava-se pelas campanhas de saúde pública, buscando combater as epidemias que prejudicava o desenvolvimento da economia vigente – a agroexportadora; e no segundo, evidenciava-se o aspecto curativo. Este buscava atender a “demanda espontânea”, seja em um serviço de emergência, ou em um Centro de Saúde. Percebe-se neste momento que as questões relacionadas com a saúde da mulher, e não só com este grupo, não eram tratadas com a atenção devida.

Com as mudanças sócio-econômicas ocorridas em nosso país, políticas de saúde foram implantadas em conformidade com o momento histórico e em

decorrência da organização social, ou seja, dos movimentos populares, na busca dos direitos da população. Mediante esse fato, a partir do século XIX, as mulheres se organizaram enquanto movimento na luta por seus direitos. A classe feminina foi a que mais lutou para as mudanças e a aquisição de direitos, buscando uma maior participação política e social e melhores condições de vida. Em virtude dessas lutas, as mulheres estão conseguindo paulatinamente seu espaço na sociedade, buscando assim atender suas necessidades não apenas na área de saúde, mas em outros aspectos sociais. Em 1970, em decorrência da elevada morbi-mortalidade materna e infantil, criou-se propostas para fornecer assistência à saúde da mulher. Salienta-se que essa proposta apresentava uma visão tradicional da mãe-mulher voltada apenas para os aspectos reprodutivos, para a concepção. Aqui não eram considerados os problemas sociais e/ou outros aspectos que pudessem vir a interferir na saúde da mulher (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O Brasil em 1979 aprovou a convenção da ONU (Organização das Nações Unidas) sobre “Eliminação de todas as formas de discriminação contra a mulher”, buscando a garantia de igualdade entre homens e mulheres em todos os direitos econômicos, sociais e culturais. (ÁVILA E CORREIA,1999)

A partir dos anos 80, o campo de saúde das mulheres ou saúde reprodutiva, receberia grande atenção e investimento do movimento feminista. Essa densidade estava associada às premissas originais do movimento, mas seria por outro lado, decorrência de nova conjuntura política da democratização (ÁVILA E CORREIA, 1999).

Dentre as diversas linhas de pensamentos existentes, houve dois programas que delinearão a atenção básica à saúde da mulher: O programa Materno-Infantil – PMI em 1975, institucionalizado durante o regime militar e o Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher – PAISM em 1984, implantado durante a transição democrática do país (FERREIRA, 1996).

O programa Materno Infantil – PMI, elaborado pela coordenação de proteção materno-infantil da Secretaria de Assistência Médica do Ministério da Saúde foi implantado no ano de 1975, considerado pela ONU, como ano internacional da mulher e no qual ocorreu a V Conferência Nacional de Saúde. “Este programa dedicava atenção especial ao cumprimento das metas – a Saúde da mulher englobando os cuidados na pré-concepção, pré-natal e puerpério” (FERREIRA, 1996).

Em meados de 1980, quando as políticas de saúde no Brasil são discutidas democraticamente, através da organização de movimentos sociais, as mulheres passam a construir sua história. Através do Conselho Nacional dos Direitos da Mulher, estas expõem a necessidade de discussão das práticas cotidianas vivenciadas, inclusive os serviços de Saúde (GALVÃO, 1999).

Em virtude do movimento de mulheres, que queriam algo mais além da visão desta como procriadora, e da necessidade de redefinição de uma política de saúde que buscasse atender a necessidade da população feminina, foi formada uma comissão, que incluiu membros da classe médica e cientistas sociais e, em 1984, foi divulgado oficialmente pelo Ministério da Saúde o programa de assistência Integra à Saúde da Mulher (PAISM). Este apresentava um propósito de atender a um modelo conceitual de assistência à saúde mais avançada e integral que incluía (GALVÃO, 1999):

A saúde da mulher durante seu ciclo vital, não apenas durante a gravidez e lactação; atinge a todos os aspectos de sua saúde, incluindo prevenção de câncer, atenção ginecológica, planejamento familiar e tratamento para infertilidade; atenção pré-natal, no parto e no pós- parto; diagnóstico e tratamento das doenças sexualmente transmissíveis, assim como das doenças ocupacionais e mentais. Também expande a cobertura para incluir adolescentes e mulheres na pós – menopausa (GALVÃO,1999).

Percebe-se assim, a importância que o PAISM teve em termos de saúde reprodutiva no Brasil. Considerado um programa avançado para a sua época, haja vista prever pelo menos teoricamente uma assistência integrada à saúde da mulher e não apenas ao seu ciclo reprodutivo. Tornou mais viável ações, porém eram de difícil acesso, como por exemplo, o planejamento familiar (GALVÃO, 1999).

Diaz & Diaz (1999) confirmam o exposto ao esclarecer que não há dúvida de que, pela falta de programa oficial ou, pelo menos, de autorização explícita o planejamento familiar não era privilegiado nas ações de saúde e o acesso a alguns métodos era difícil mesmo nas consultas privadas. Essa situação persistia mais ou menos invariável até a adoção do Programa de atenção Integral a Saúde da Mulher (PAISM), em 1984.

O PAISM deveria ensinar a forma mais moderna e ética para tratar as mulheres, gerando conhecimentos novos através da pesquisa e oferecendo a esta categoria aquilo que elas mais necessitavam: um atendimento humano e eficiente na

área de saúde. Salienta-se, no entanto, que, apesar da boa proposta, o PAISM não veio resolver o problema das ações em saúde destinados às mulheres. Melhorou em alguns aspectos, porém ainda deixa a desejar no tocante à integralidade e a universalidade de suas ações. Teoricamente avança na intencionalidade de promover uma atenção integral à saúde da mulher. Porém, para atingir tal intento, se faz necessário que a mulher seja vista como cidadã, não apenas os aspectos referentes ao momento reprodutivo. O avanço, talvez se processe justamente aí: na possibilidade de enxergar a mulher além da sua capacidade procriativa, buscando vê-la como integrante de uma sociedade (DIAZ E DIAZ, 1999).

No entanto, salienta-se que tais avanços se detêm apenas na teoria e no papel. Na prática, as ações ainda permanecem pontuais, não sendo de acesso a toda população e muito menos às diversas faixas etárias. Seria incoerente pensar e idealizar um PAISM voltado à saúde, numa perspectiva de qualidade de vida, se na realidade o que ocorre é uma série de ações e programas voltados à mulher como mera “parideira”. (DIAZ E DIAZ, 1999).

Então, apesar do proposto, o programa deixou a desejar e se desenrola a partir de ações que se detêm mais acentuadamente ao momento reprodutivo. Não são levadas em conta outras necessidades das mulheres, mesmo enfocando os aspectos de saúde, não havendo com freqüência e eficácia outras ações como, por exemplo, as destinadas às doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). Estas são comuns e acabam ficando subjugadas, aumentando assim, o acometimento da população feminina e, conseqüentemente, a morbimortalidade do grupo (DIAZ E DIAZ, 1999).

Atualmente, uma das doenças sexualmente transmissíveis que vem despertando a atenção dos profissionais nos serviços de saúde e que merece maiores esclarecimentos pela importância e por a cada ano aumentar as estatísticas de mulheres afetadas é o Papiloma Vírus Humano (HPV). Por ser um problema de saúde pública e consistir em motivos de várias publicações, despertou-nos o interesse de desenvolver um estudo sobre este tema a fim de contribuir para dirimir as dúvidas da população, alertando de forma enfática suas causas e efeitos.

1.5 DIAGNÓSTICO

O reconhecimento do significativo papel que a infecção por HPV possui na carcinogênese da cérvix uterina, é desenvolvimento mais importante ginecológica nos últimos anos. Hoje, a infecção pelo papiloma é o diagnóstico morfológico mais comum do epitélio escamoso (SCHNEIDER E SCHNEIDER, 1998).

A citologia oncológica juntamente com a colposcopia e a biópsia constituem as armas mais importantes que se dispõe para a detecção dos processos pré-malignos e das fases microinvasivas do carcinoma cervical. Pelo fato de existir um risco relativo de câncer associado com certos tipos de HPVs (oncogênicos), tem sido sugerido uma detecção da infecção cervical mais direcionada aos tipos de alto risco para o desenvolvimento do câncer de cérvix (MURTA et al., 2000).

É de fundamental importância o compartilhamento das fontes de conhecimento e informação entre as pacientes e profissionais de saúde, para que as mulheres tenham realmente uma participação mais ativa neste processo. Isto significa desmonopolizar ou democratizar o conhecimento médico e epidemiológico e torná-lo acessível à população usuária feminina, enfatizando, assim, as estratégias de prevenção primária ao câncer cervical, informar também todos os benefícios e potenciais malefícios do teste de papanicolau ou de outras técnicas mais invasivas antes de sua aplicação (FRANCO, 1995).

O diagnóstico inicia-se com a avaliação clínica da paciente. A queixa mais freqüente é o sangramento espontâneo ou o provocado pela atividade sexual (sinusorragia). Toda paciente com queixa de corrimento ou sangramento anormal deve ser avaliada. Muitas pacientes têm o diagnóstico adiado porque os sintomas são atribuídos à infecções ou menstruações anormais. O diagnóstico é confirmado pela biópsia de qualquer lesão visível no colo, com ou sem o auxílio da colposcopia. A citologia de papanicolau é importante método de orientação, entretanto o processo inflamatório e o sangramento podem impedir o diagnóstico, por dificultarem a leitura do esfregaço. O exame clínico e a biópsia dirigida por colposcopia, quando mostra carcinoma francamente invasor leva ao diagnóstico sem a necessidade de conização. No entanto, quando o diagnóstico por biópsia é de lesão pré-neoplásica de alto grau ou de lesão microinvasora, há necessidade de conização para confirmação (ABRÃO, 1995).

Desde a descoberta da técnica de papanicolau as triagens apresentam-se cada vez mais eficientes devido, primeiramente, à eficiência do teste, bem como a facilidade do procedimento como um todo. Fato este aliado à lenta evolução deste tipo de câncer, o que possibilita o seu diagnóstico na fase intra-epitelial (forma não invasiva) em mulheres assintomáticas, justificando seu significado na conduta clínica. Em se tratando de eficiência pode-se dizer que a colpocitologia oncológica (ou exame de Papanicolau) é considerado um método altamente confiável para detectar as lesões cervicais. A sensibilidade do teste, ou seja, a proporção de casos verdadeiros positivos detectados pelo exame já foi descrito como sendo próxima de 99,8% e a especificidade, ou seja, a proporção de casos verdadeiros negativos detectados pelo teste foi de 99,9% (JONES III, 1990; PINHO, 2002).

O papiloma vírus humano pode ser detectado com facilidade pela citologia oncológica ou papanicolau na mulher e pela peniscopia no homem. O que vem acontecendo, no entanto, é que o desconhecimento que há a cerca da doença em parceria com a cultura do medo da prevenção expande de forma ampla e contínua o vírus, com resultados alarmantes e sérios. Dados extraídos da REVISTA ÉPOCA (2001) mostram que "...96,5% dos casos de câncer de colo do útero estão diretamente associados ao HPV; 80% das brasileiras não fazem papanicolau regularmente e apenas 10% delas repetem o exame todos os anos."

A doença HPV é diagnosticada pelos aspectos clínicos e colposcópicos, citopatológicos e histopatológicos, que compõem o tripé clássico: citopatologia (preventivo Papanicolau), colposcopia (exame de grande aumento) e histopatologia (estudo de peças de biópsia). Outros exames intermediários, de alta tecnologia, entraram no mercado, existindo ainda limitações quanto a utilização rotineira desses métodos. A engenharia genética por hibridização molecular, a microcolpohisteroscopia, a cervicografia, a citopatologia em camada fina, dentre outros (BROWN, 1990).

O exame de Papanicolau estuda as alterações por HPV, lesões que podem ser precursoras do câncer e câncer nas células esfoliadas. Se essas células estão doentes, deve existir uma imagem diferente no local de onde elas estão descamando, coincidindo com o ponto doente. A colposcopia utiliza um aparelho óptico capaz de permitir a visibilização das lesões mínima, associado a utilização de contrastes específicos. A histopatologia estuda a doença no tecido e não somente em células descamadas como a citopatologia (PINOTI, 1997).

A colposcopia consiste num importante método da propedêutica ginecológica para a prevenção do carcinoma do colo uterino. Fundamenta-se no exame da cérvix com o auxílio do colposcópio (Kolpos = vagina; skopo = olhar com atenção). Este método permite localizar, no colo do útero, as lesões pré-malignas e o carcinoma invasivo inicial em mulheres com citologia anormal (HALBE, 1993).

É importante ressaltar que este método não deve ser utilizado isoladamente na detecção de um processo neoplásico. Esta metodologia, no entanto, fornece as seguintes indicações precisas: diagnóstico diferencial de lesões benignas e malignas; orientação do local correta para biópsia e seguimento das pacientes portadoras de lesão atípica (HALBE, 1993).

A colposcopia é geralmente recomendada para mulheres que têm um resultado anormal do exame de Papanicolau ou para aquelas que durante o exame ginecológico foi notada alguma alteração. A colposcopia também é indicada quando é necessária uma biópsia do colo do útero ou quando há uma suspeita de HPV (RAMOS, 2006).

A introdução de testes mais acurados para a detecção do DNA do HPV em investigações epidemiológicas permitiu confirmar a importância do HPV, principalmente dos tipos de alto risco, como o principal fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical e câncer do colo uterino. Os fatores de risco clássicos para essa neoplasia são basicamente os mesmos relacionados à infecção pelo HPV. Dentre eles, destacam-se: apresentar início precoce para as relações sexuais, ter vários parceiros sexuais ao longo da vida e paridade elevada (partos não cirúrgicos), ser jovem, ter hábito de fumar e ser de baixo nível socioeconômico, sendo os dois primeiros fatores os mais consistentes. Estes têm sido considerados até mesmo independentes da infecção pelo HPV para o desenvolvimento de neoplasia cervical. A literatura cita também fatores de risco considerados menores, como o uso de anticoncepcional oral por muitos anos, deficiências nutricionais, infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) e outras infecções genitais causadas por agentes sexualmente transmissíveis como *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex vírus* (NONNENMACHER, 2002).

Além de todas as alterações celulares mencionadas nos tipos de neoplasias intraepitelial cervical crescem-se algumas características que, apesar de não dar certeza diagnóstica, sugere, através do comportamento celular, a presença do papilomavírus humano, mais frequentemente ocorrendo nas neoplasias de grau I e

II. Dentre essas alterações merece destaque a coilocitose (com destaque para a presença de evidenciado halo perinuclear e atipia nuclear), a discariose, paraceratose e a multinucleação. Frente a este quadro resta ao citopatologista lançar mão de uma técnica específica para detectar definitivamente a eventual presença do HPV, dentre as quais podemos citar a hibridização *in situ*, captura híbrida e a reação de polimerase em cadeia – PCR (ABRÃO, 1995).

Como citado anteriormente, o diagnóstico da infecção genital causada pelo HPV, baseia-se nos aspectos clínicos e no estudo dos efeitos citopáticos, através da citologia, colposcopia e histopatologia. Todavia, estes métodos são incapazes de diagnosticar a infecção latente ou detectar as partículas, os antígenos ou o DNA virótico no interior das células infectadas (JACYNTHO, ALMEIDA FILHO E MALDONADO, 1994).

A detecção e a identificação dos HPVs nas biópsias ou nas colheitas de células se baseiam em experiências de hibridização molecular. O DNA viral é evidenciado no DNA extraído do tecido analisado com o auxílio de sondas específicas, correspondendo ao DNA de um ou de vários HPVs (mistura sondas) (WALLACH, 1999).

Outras técnicas de detecção que utilizam a hibridização molecular possuem sensibilidade e especificidade variada, o que explica as divergências observadas entre os resultados dos estudos epidemiológicos publicados. O método de referência é a técnica de transferência-hibridização ou “Southern blot”. Em seguida é a técnica de hibridização em manchas ou “dot blot”, é mais simples e mais rápida pelo fato de não precisar de tratamento enzimático, sua desvantagem é a possível hibridização cruzada a qual prossegue em resultados falsamente positivos (HENRY, 1995).

Nestes últimos anos, a técnica de amplificação em cadeia de sequência de DNA pela polimerase (PCR), foi utilizada com entusiasmo no diagnóstico das infecções por HPV. A PCR é um método poderoso para amplificação de quantidades diminutas de sequência específica de DNA-alvo em diversas milhões de vezes. Essa metodologia utiliza espécimes como esfregaços citológicos, lavagens, biópsias por congelamento ou tecidos embebidos em parafina (GROSS E BARRASSO, 1999).

O HPV pode ainda ser demonstrado por técnicas de imuno-citoquímica/imuno histoquímica, em materiais congelados ou fixos em formol. Este tipo de pesquisa, por ser qualitativa, utiliza anticorpos como reagentes específicos para a identificação dos antígenos do HPV. O produto da reação deve sempre ser interpretado em

conjunto com os achados morfológicos e não simplesmente em termos de reação positiva ou negativa (SILVA FILHO E LONGATTO FILHO, 2000).

1.6 TRATAMENTO

A proposta de um programa de rastreamento é de, além de diagnosticar o câncer em estágios iniciais, detectar e remover lesões de alto grau, prevenindo sua potencial progressão para carcinoma. A maioria dos casos de câncer do colo uterino pode ser evitada por meio do rastreamento. Se a qualidade, cobertura e seguimento forem altos, a incidência do câncer cervical pode ser reduzida em até 80%. Entretanto, poucos países em desenvolvimento foram capazes de iniciar e sustentar programas de rastreamento citológico efetivos. Além disso, as campanhas tendem a ser esporádicas e oportunistas, com pouco impacto na incidência do câncer cervical. Esta falha é uma das razões pelas quais este carcinoma permanece em terceiro lugar em frequência dentre as neoplasias ginecológicas no Brasil (GONTIJO, 2002).

Reforçando o que já foi discutido em relação à epidemiologia da infecção pelo HPV é importante salientar que a infecção por esse vírus pode ocorrer em três formas distintas: clínica, subclínica e latente. As formas clínicas correspondem às lesões verrucosas, sendo o exame clínico capaz de fazer o diagnóstico. A forma subclínica é muitas vezes suspeitada por alteração na citologia, colposcopia ou no resultado histopatológico de uma biópsia. Estes exames sugerem a presença do vírus. A forma latente corresponde à identificação do vírus pela biologia molecular na ausência de alterações morfológicas. Apenas a infecção clínica e subclínica são passíveis de tratamento. A erradicação das lesões pode ser feita por diversos métodos, não sendo, no entanto, nenhum deles considerado infalível, seja na erradicação da doença, seja na prevenção de recidivas. A escolha do método deve levar em conta a localização, a extensão e gravidade da lesão, o estado imunológico do paciente, bem como custo, eficácia e efeitos colaterais da terapêutica a ser instituída (GONTIJO, 2002).

Cerca de 90% dos carcinomas do colo são causados por um dos tipos de vírus do papiloma humano (HPV) genital oncogênicos, porém, na natureza transitória da infecção por HPV em mulheres jovens, sexualmente ativas, é hoje bem definida. A taxa de regressão espontânea da NIC I ou displasia leve é maior que 50% e a progressão para NIC II e câncer invasor é muito baixa, em torno de 11% e

1% respectivamente. Lesões cervicais HPV-induzidas de baixo grau são muito comuns, sujeitas a muitas modificações e benignas demais para serem consideradas pré-câncer. Mulheres com HPV/NIC I não teriam quase nenhum risco de evoluir para câncer invasor, não necessitando de propeidêutica e tratamento agressivos. Já as mulheres com NIC II ou III deveriam ser adequadamente tratadas com a exérese da lesão da forma que for mais conveniente, pelo alto risco de transformação neoplásica invasora (GONTIJO, 2002).

1.6.1 Condilomas exofíticos

Lesões condilomatosas isoladas ou esparsas em vulva e vagina podem ser excisadas com pinças de biópsia, tesouras, alças de cirurgia de alta freqüência (CAF), ou destruídas quimicamente com aplicação de ácido tricloroacético a 70% (ATA) diretamente sobre a lesão. A única restrição ao uso da CAF é em paredes vaginais, devido a dificuldade de controle da profundidade da excisão. Em colo uterino, além dos tratamentos excisionais, podemos utilizar ainda termocautério, criocautério. Habitualmente, o condiloma acuminado é tratado com aplicação tópica de agentes químicos, como podofilina, que está contra-indicado em superfícies mucosas por possibilidade de toxicidade, ácido tricloroacético (ATA), que é o mais usado devido sua fácil aplicação, interferon, 5-fluorouracil (5 FU), interleucina-2 (IL-2) e isoprinosine e através da destruição física por laser de dióxido de carbono (CO₂), crioterapia através de nitrogênio líquido e eletrocauterização. Pode-se fazer uso de imunoterapia com Imiquimod e retinóides, assim como outras modalidades de tratamento como homeopatia e acupuntura (EMILIANA, 2004).

1.6.2 Lesões sub-clínicas

O diagnóstico do HPV apenas pela citologia cérvico-vaginal sem comprovação à colposcopia deve ser manejado com controles citológicos e colposcópicos semestrais. Testes de hibridização molecular podem ser realizados para confirmar o diagnóstico e estabelecer o tipo de vírus envolvido. Lesões diagnosticadas pela colposcopia devem ser tratadas, ao nosso ver, sob visão colposcópica a fim de evitar destruição de áreas livres de lesões, bem como assegurar melhores resultados terapêuticos. O uso do ATA a 70% é o nosso método

de eleição pelos motivos já expostos para lesões cervicais, vaginais e vulvares. Evitar destruições extensas, a fim de prevenir complicações como adenose vaginal e vulvodinia. Em região vulvar, além da alta taxa de lesões falso-positivas, sabe-se que lesões subclínicas tem pouca importância em relação ao risco de desenvolverem neoplasia (FOCCHI, 2006).

1.6.3 Lesões associadas às neoplasias intraepiteliais

Lesões cervicais (NIC) - A neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC I), atualmente agrupada às lesões induzidas pelo HPV sem neoplasias, são consideradas lesões de baixo grau. O tratamento é semelhante ao já referido para condiloma e lesões sub-clínicas, com preferência pelo ATA e termocautério. No caso das lesões de alto grau (NIC II e III), o tratamento mais aceito atualmente é o excisional (conização), seja com alças da cirurgia de alta frequência ou com laser. A conização do colo uterino é o procedimento indicado para o tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) de alto grau. Entretanto, tem sido relatada a detecção de doença residual, tanto do ponto de vista histopatológico como detecção de DNA de HPV, em uma proporção considerável dos casos, o que aumenta a possibilidade de evolução para a doença invasiva. Vários fatores têm sido considerados indicadores para a doença residual, tais como a idade, a gravidade da lesão, o comprometimento das margens e a paridade; porém, a presença de infecção por HPV após conização tem sido o fator indicativo encontrado com maior frequência (DISCACCIATI, 2004).

Tratamentos que estimulem o sistema imune podem ser utilizados isoladamente ou em associação com outras formas de terapêutica. Recentemente, o uso de substâncias imunomoduladoras tem sido advogado para o tratamento de lesões virais, dentre elas o HPV. O imiquimod é uma dessas substâncias, que age induzindo a produção de interferon alfa e citocinas, potencializando a resposta imunológica contra as células alteradas pelo HPV (LOPES, 2005).

Durante a gestação, o tratamento, quando instituído, deverá ser o mais conservador possível. Alguns agentes terapêuticos como o 5-Fu e a podofilina, são formalmente contra-indicados. As lesões subclínicas, apesar de responderem razoavelmente ao ATA (ácido tricloroacético), medicamento de escolha, não devem necessariamente ser erradicadas.

Remissões espetaculares são observadas no puerpério imediato. Mesmo nos casos em que existam neoplasias intra-epiteliais associadas, a conduta deverá ser expectante e a paciente mantida sob rigoroso controle citológico, colposcópico, com estudo anátomo-patológico, se necessário. As lesões verrucosas, inclusive as cervicais, podem ser erradicadas com a extirpação cirúrgica ou com vaporização a laser (FOCCHI, 2006).

As recidivas nas mulheres tratadas de lesões genitais por HPV ocorrem, mas a avaliação dos seus parceiros sexuais não é solicitada de forma sistemática e, quando avaliados, somente cerca de um terço apresentam lesões e com maior probabilidade de evolução benigna. Assim, fica dúvida sobre a real necessidade de examinar o parceiro e sua influência na recidiva de lesões nas mulheres ou na prevenção de câncer genital (TEIXEIRA, 2002).

Enquanto aguardamos novas terapêuticas e as vacinas, algumas em fase três de experimentação, devemos insistir na avaliação do parceiro sexual de forma simplificada, com alta resolatividade, evitando-se retornos e super-tratamentos, na época do diagnóstico inicial da mulher confirmado pela histopatologia, não havendo necessidade do reencaminhamento dos homens se ocorrerem recidivas nas parceiras de casais com união estável e, principalmente, utilizar esta oportunidade para adequada orientação individual e do casal (TEIXEIRA, 2002).

Foi revelado que atualmente estão sendo desenvolvidas várias vacinas profiláticas e terapêuticas contra o papilomavírus humano. A vacina é preventiva, ou seja, só serve para conferir imunidade a pessoas que ainda não foram infectadas com o vírus. E cerca de 75% das pessoas já tiveram contato com o vírus, entre homens e mulheres. (SOUZA, 2001).

O HPV é fácil de pegar e difícil de tratar, mas a maioria das infecções é causada por apenas quatro deles. As versões 16 e 18 do vírus são responsáveis por 70% dos casos de câncer de colo do útero. Já os HPV 6 e 11 respondem por 90% das verrugas genitais. Fabricada pelo laboratório Merck Sharp & Dhome, a Gardasil evitará infecções desses quatro subtipos de HPV. Dessa forma, a vacina é capaz de evitar 70% dos casos de câncer de colo de útero e 90% dos de verrugas genitais. Desenvolvida pelo Glaxo Smithkline, a Cervarix age contra os subtipos 16 e 18. Esta vacina se mostrou capaz de evitar 70% dos casos de câncer de colo de útero. Estas vacinas deverão ser utilizadas em meninas antes do início da atividade sexual, já que o HPV é transmitido sexualmente. (SOUZA, 2001).

Torna-se urgente desmistificar o HPV, mostrar o que ele é realmente, para que possamos adquirir instrumentos e armas capazes de diminuir ou, até mesmo, erradicar as estatísticas de pessoas infectadas por esse vírus. “Existe um consenso geral que a melhor forma de tratamento é a prevenção e a educação em saúde, ou seja, o uso de preservativos e a realização periódica de exames” (OLIVEIRA M. B., 2000).

Fatores que podem influenciar a escolha do tratamento são o tamanho, número e local da lesão, além de sua morfologia e preferência do paciente, custos disponibilidade de recursos, conveniência, efeitos adversos e a experiência do profissional de saúde (FOCCHI, 2006).

Planejar o tratamento juntamente com o paciente é importante porque muitos necessitarão de mais de uma sessão terapêutica. Deve-se mudar de opção terapêutica quando um paciente não melhorar substancialmente depois de três aplicações, ou se as verrugas não desaparecerem completamente após seis sessões. O balanço entre risco e benefício do tratamento deverá ser analisado no decorrer do processo para evitar tratamento excessivo (FOCCHI, 2006).

Raramente ocorrem complicações se os tratamentos são utilizados corretamente. Os pacientes deverão ser advertidos da possibilidade de cicatrizes hipo ou hipercrômicas quando são utilizados métodos destrutivos. Também podem resultar, embora raramente, em áreas deprimidas ou hipertróficas, especialmente se o paciente não teve tempo suficiente para cicatrização total antes de uma nova sessão terapêutica. Mais raramente, o tratamento pode resultar em síndromes dolorosas incapacitantes, como vulvodinia ou hiperestesia do local tratado (FOCCHI, 2006).

1.7- PREVALÊNCIA

Alguns estudos têm evidenciado maior prevalência do HPV em pacientes infectados pelo HIV, ao mesmo tempo em que associam estas infecções às lesões precursoras do câncer cervical. Foi demonstrado que a prevalência de anormalidades citológicas é mais alta nas mulheres soropositivas do que nas mulheres soronegativas e, ambos, HPV e imunodeficiência associados ao HIV, são forte e independentemente fatores de risco para citologia alterada. Além disto, os fatores de risco comportamentais e sociais, entre eles a precocidade do intercuro

sexual, os múltiplos parceiros sexuais e o uso de cigarros, são fatores de risco para alteração citológica e neoplasia cervical, assim como para infecção pelo HPV (CAMPOS, 2005).

Em 2002, a American Cancer Society considerou que o início precoce da atividade sexual e ter múltiplos parceiros, apesar de serem considerados fatores de risco, não determinam a necessidade de monitoramento com intervalos mais freqüentes para detecção do câncer cervical, exceto quando as mulheres são infectadas pelo HIV (CAMPOS, 2005).

Uma forte associação entre infecção por HPV e as lesões intraepiteliais escamosas também foi demonstrada em mulheres sintomáticas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Ao comparar-se as características clínicas do câncer invasivo de colo uterino entre mulheres com infecção por HPV e aquelas sem a infecção, as mulheres infectadas por HIV apresentaram maior probabilidade de ter doença clinicamente avançada no momento de apresentar-se ao médico, taxa de recorrência mais elevada após terapia primária e um prognóstico geral mais desfavorável, em comparação com as mulheres não infectadas pelo HIV. (SOUZA, 2001).

Como resultado disso, os centros para controle e prevenção de doenças ampliaram a definição dos casos de vigilância da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) a fim de incluir o câncer invasivo de colo uterino em mulheres portadoras do HIV como uma doença que define a AIDS. As elevadas taxas de prevalência de neoplasia de colo uterino e o curso mais agressivo da doença observados em mulheres HIV-positivas ou com outros tipos de imunodepressão indicam a necessidade de que sejam conduzidos regularmente testes de citologia oncológica nessas populações de pacientes (SOUZA, 2001).

Apesar dos vários estudos publicados e de tudo que já se conhece a respeito da infecção pelo HPV e neoplasia cervical em mulheres portadoras do HIV, muitas dúvidas levantadas permanecem sem resposta, incluindo o melhor seguimento para essas pacientes, estratégia de vigilância, o papel dos diferentes tipos de HPV e a identificação de fatores independentes, preditivos do desenvolvimento da doença. A relação entre HIV, HPV e o desenvolvimento de lesões precursoras do câncer cervical é, sem dúvida, complexa e ainda não está completamente compreendida. O comportamento sexual de risco pode predispor a aquisição de ambas as infecções, dificultando o estudo da relação de causa e efeito. Por outro lado, acredita-se que o

estado de imunocompetência do hospedeiro possa ter algum papel na evolução das lesões cervicais. A imunossupressão induzida pelo HIV aumenta a suscetibilidade à infecção por HPV. (SOUZA, 2001).

2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, fica claro que o descuido da população em relação às doenças sexualmente transmissíveis, incluindo àquela que foi objeto deste estudo: Papilomavírus Humano (HPV), ainda é evidentemente relevante devido a cultura errônea da população de procurar os profissionais de saúde apenas para tratamento de um mal aparente, quando a prevenção seria o mais prudente.

No caso das mulheres a presença da infecção por HPV é um fator de grande importância no desenvolvimento de uma lesão intra-epitelial e conseqüentemente sua evolução, resultando numa transformação maligna. Por isso cabe a este grupo ser mais vigilante nas suas consultas periódicas ao ginecologista, ressaltando a importância de repetirem rotineiramente seus exames preventivos para que, se diagnosticada uma lesão, esta não venha a ter uma potencial evolução.

É importante ressaltar o benefício social que um diagnóstico preciso traz à população. Uma vez que os testes de detecção do Papilomavírus Humano- principal fator causal de câncer cervical- associados ao rastreamento citológico podem ser úteis para a antecipação do tratamento, evitando assim, um mal prognóstico.

O processo de conscientização é individual. É lamentável que as estatísticas de morte por transformação maligna gerada pelo HPV, cresça substancialmente a cada ano. Faz-se necessário que a população feminina seja mais rigorosa em relação aos fatores de risco que estão envolvidos direta ou indiretamente com a gênese dessas lesões. Sendo assim, é prudente que sejam mais seletivas na escolha dos seus parceiros, evitando as relações promíscuas e a pluralidade de parceiros, assim como o início precoce das relações sexuais e ainda, optar sempre por um sexo seguro. Além de observarem também os outros fatores de risco como o uso de contraceptivos orais por tempo prolongado, o tabagismo, entre outros.

Não basta que reivindicemos dos governantes deste país, políticas de melhorias à saúde, quando, pessoalmente, não interferimos na nossa própria conduta na erradicação dos males que assolam à população.

Diante de tudo que foi relatado, fica claro que somos individualmente responsáveis pelas medidas e condutas de combate e erradicação de doenças como o HPV, aderindo as medidas preventivas e de controle citadas para que não venhamos a ser apenas mais um número nas estatísticas de morte por esta patologia.

REFERÊNCIAS

ABRÃO, F.S, **Tratado de Oncologia Genital e Mamária**, 1ª Ed, Editora Roca, São Paulo, 1995.

ALEIXO NETO, Antonio. **Aspectos epidemiológicos do câncer cervical**. Rev. Saúde Pública [online]. Ago. 1991, vol 25, nº4. Disponível na World Wide Web: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101991000400013&ling=pt&nrm=iso. ISSN 0034-8910. Acesso em 06 de Outubro de 2010.

ÁVILA, M.B.; CORRÊA, S. O movimento de Saúde e direitos reprodutivos no Brasil: revisitando precursores. IN: GALVÃO, LOREN & DIAZ, Juan (orgs). **Saúde sexual e reprodutiva no Brasil**. São Paulo: HUCITEC; Population Council, 1999.

BIBBO, M.; MORAIS FILHO, A. **Lesões Relacionadas a Infecção no Trato Anogenital**. Editora Revinter, Rio de Janeiro, 1998.

BROWN, D. R E FIFE K. H., **Human Papillomavirus infections of the genital tract**. Med Clin North Am; 1990.

CAMPOS, Rachel Rezende, MELO, Victor Hugo de, DEL CASTILHO, Dora Mendez et al. **Prevalência do papilomavírus humano e seus genótipos em mulheres portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana**. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [online] maio 2005, vol. 27, nº5, p 248-256. Disponível na World Wide Web http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032005000500004&ling=pt&nrm=iso. ISSN 0100-7203. Acesso em 06 de Outubro de 2010.

DIAS, Alves **Manual de Câncer Ginecológico**. Editora Revinter, Rio de Janeiro, 1998.

DIAZ, M.; DIAZ, J. Qualidade de atenção em saúde sexual e reprodutiva: estratégias para mudanças. IN: GALVÃO, LOREN & DIAZ., Juan (orgs). **Saúde sexual e reprodutiva no Brasil**. São Paulo: HUCITEC; Population Council, 1999.

DISCACCIATI, Michelle Garcia, RABELO-SANTOS, Silvia Helena, CAMPOS, Elisabete Aparecida et al. **Vaginose bacteriana e DNA de papilomavírus humano de alto risco oncogênico em mulheres submetidas a conização com alça diatérmica para tratamento de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [online]. Out. 2004, vol 26, nº9, p. 721-725. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032004000900008&lng=pt&nrm=iso. ISSN 0100-7203. Acesso em 06 de Outubro de 2010.

EMILIANA, D. C. da Silva. **Papiloma Vírus Humano.** 2004, vol. 36(3): 137-142. Disponível em: http://scholar.google.com/scholar?ht=pt:BR&lr=&q=cache:d0hEYYxc4WEJ:sbac.org.br/docs/revista36_3/BRAC%2520137-142%2520-%252036-3%2520-%2520Papiloma.pdf+tratamento+do+hpv. Acesso em 22 de Outubro de 2010.

ENGEL, C. L.; NICOLICH M. **Ginecologia.** Vol 6. Editora Medwriters, 2008.

FERREIRA, Silva Lúcia. **Mulher e serviço de saúde: O processo de trabalho em distritos sanitários.** Salvador-BA: Ultragraf, 1996.

FOCCHI, José; BOVO, Adriane Cristina; DALE, Ismael. **Papilomavírus Humano.** Disponível em: <http://www.cellab.com.br/Hpv.html>. Acesso em 22 de Outubro de 2010.

FONSECA, A. S. K.; LUNG E, V. R.; IKUTA, N. **Deteção e Tipagem Molecular de Papilomavírus Humano (HPV) em amostras de Cérvix Uterino.** Rev. Loes & Hoes, São Paulo, ano XIX, nº 114, 1998.

FORMIGA FILHO, J. F. N. Políticas de saúde reprodutiva no Brasil: uma análise do PAISM. IN: GALVÃO, LOREN & DIAZ., Juan (orgs). **Saúde sexual e reprodutiva no Brasil.** São Paulo: HUCITEC. Population Council, 1999.

FRANCO, EL. **Câncer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia.** J. Natl Cancer Inst, 1995.

FREITAS, F.; MENKE, C. H.; RIVORE, W. **Rotinas em Ginecologia**. 2ªed, Editora Artes Médicas, Porto Alegre, 1993.

GALVÃO, Loren. Saúde sexual e reprodutiva, saúde da mulher e saúde materna: a evolução dos conceitos no mundo e no Brasil. IN: GALVÃO, LOREN & DIAZ, Juan (orgs). **Saúde sexual e reprodutiva no Brasil**. São Paulo: HUCITEC; Population Council. 1999.

GOMPEL, C.; KOSS, L. G. **Citologia Ginecológica e suas bases anatomoclínicas**. Editora Manole, São Paulo, 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.; BARRASSO, R.; **Infecção por Papilomavírus Humano – Atlas Clínico de HPV**. Editora Artmed, Porto Alegre, 1999.

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

HENRY, J.B.; **Diagnósticos clínicos e Tratamentos por métodos laboratoriais**. 18ª ed. Editora Manole, São Paulo, 1995.

JACYNTHO, C., **HPV O vírus do câncer pelo sexo? Nossas dúvidas!**, 1ª. Ed., Editora do autor, Rio de Janeiro, 2001.

JACYNTHO, C.; ALMEIDA FILHO, G.; MALDONARO, P. **HPV – Infecção Genital Feminina e Masculina**. Editora Revinter, Rio de Janeiro, 1994.

JONES III, H. W. ; WENTZ, A. C. ; BURNETT, L. S. **Novak – Tratando de Ginecologia**. 11ª Edição. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 1990.

KJAER S. K. , ENGHOLM, G., TEISEN C., HAUGAARD B., LYNGE, E., CHRISTENSE, N. R. B., MOLLER, K. A., JANSEN, H., POLL, P., VESTERGAARDB, F., VILLIERS, E. M. & JENSEN, O. M., **Risk Factors for cervical human Papilomavirus and Herpes Simplex Virus Infections in Greenland and Denmark: a population-based study.** Amer. J. Epidemiol., 1990.

LOPES P. F. **O uso do Imiquimod no tratamento de lesões anais induzidas por HPV.** Rev. bras. Coloproct [online] 2005;25(3): 269-271. Disponível em: http://www.sbcpro.org.br/revista/nbr253/P269_271.htm. Acesso em 15 de Abril de 2010.

LORINCZ, C. **HPV.** 1ªed. Editora Revinter, Rio de Janeiro, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil,** Nov 2002. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/busca/buscar.cfm>. Acesso em 18 de Outubro de 2010.

MURRAY, P. R. **Microbiologia médica.** 3ª. ed. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan, 1990.

MURTA, E.F.C.; SOUZA, M.A.H.; ARAÚJO JÚNIOR, E.; ADAD, S.J., **Incidence of gardnerella vaginalis, candida sp and human papillomavirus en cytological smears.** Rev. Paulista de Medicina – Medical Jornal, São Paulo, vol 118, nº 4, 2000.

NONNENMACHER, Bernadete; BREITENBACH, Vanessa; VILLA, Luisa Lina et al. **Identificação do papilomavírus humano por biologia molecular em mulheres assintomáticas.** Rev. Saúde Pública. [online]. Fev. 2002, vol.36, nº 1, p. 95-100. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000100015&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 18 de Outubro de 2010.

OLIVEIRA, Eduardo. **Especialistas alertam sobre o HPV.** Agosto 2005. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/busca/buscar.cfm>. Acesso em 06 de Outubro de 2010.

OLIVEIRA, Maria Beatriz. **A erupção silenciosa**. Saúde da mulher. Disponível em: www.saudenainternet.com.br/saudedamulher. Acesso em 18 de Outubro de 2010.

PINHO, A. A. et al. **Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo do útero**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, vol.38, nº3, Jul. 2002.

PINOTI, J. C., FONSECA, A. M. & BAGNOLI, V. R., **Reprodução Humana**, 2ª ed., Fundo Editorial Byk, São Paulo, 1997.

PINTO, A. P. et al. Cofatores do HPV na oncogênese cervical. **Revista da associação médica brasileira**. São Paulo, v.48, nº1. Jan/Mar 2002.

RAMOS, S. P., **Vacina contra HPV**. Disponível em <http://www.gineco.com.br/colposco.htm>. Acesso em 06 de Outubro de 2010.

SCHWARZSCHILD, M. **Papilomavírus Humano (HPV)**. Disponível em: <http://www.fleury.com.br/htms/mednews/0401/mdcontfcb0406.htm>. Acesso em 25 de Novembro de 2010.

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

SILVA FILHO, A. M.; LONGATO FILHO, A. **Colo uterino e Vagina, Processos inflamatórios – Aspectos Histológicos, Citológicos e Colposcópicos**. Editora Revinter, Rio de Janeiro, 2000.

SILVANY FILHO, A.M. Lesões precursoras do câncer do colo do útero. In: DIAS, Alves. **Manual do câncer ginecológico**, Rio de Janeiro, Editora: Revinter, 1998.

SINGER, A.; MONAGHAN, J. M. **Colposcopia, Patologia e Tratamento do Trato Genital Inferior**. Editora artes médicas, Porto Alegre, 1995.

STIVANIN, T. **Vacina contra HPV.** Disponível em http://www.bolsademulher.com/corpo/materia/vacina_contra_hpv/4435/1. Acesso em 23 de Outubro de 2010.

SOLOMON, D.; NAYAR R. **Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal.** Editora Revinter. 2ª ed. 2004.

SOUZA, Neli Sueli Teixeira de; MELO, Victor Hugo do e CASTRO, Lúcia Porto Fonseca de. **Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV + : Acuidade da histopatologia.** Rev. Bras. Ginecol.obstet. [online]. Jul 2001, vol 23, nº. 6, p.355-364. Disponível na World Wide Web: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032001000600003&lng=pt&nrm=iso. ISSN 0100-7203. Acesso em 15 de Abril de 2010.

TEIXEIRA, Luiz Carlos et al. **Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV).** Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [online]. Jun. 2002, vol.24, nº5, p. 315-320. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032002000500005&lng=pt&nrm=iso. ISSN 0100-7203. Acesso em 17 de Outubro de 2010.

WALLACH, J. : **Interpretação de exames de laboratório.** 6ª ed. Editira Medsi, Rio de Janeiro, 1999.