



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI CAMPUS
SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS – CSHNB
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, MODALIDADE LICENCIATURA**

HELENA KEYLLA DE MOURA BARROS

**RELAÇÃO DO VÍRUS HPV (PAPILOMAVÍRUS HUMANO) COM O CÂNCER DO
COLO DO ÚTERO**

Picos

2015

HELENA KEYLLA DE MOURA BARROS

**RELAÇÃO DO VÍRUS HPV (PAPILOMAVÍRUS HUMANO) COM O CÂNCER DO
COLO DO ÚTERO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para obtenção do grau de Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientador(a): Me. João Marcelo de Castro e Sousa

Picos

2015

Ficha Catalográfica

B277r Barros, Helena Keylla de Moura.

Relação do vírus HPV (Papiloma Vírus Humano) com câncer do colo do útero / Helena Keylla de Moura Barros.– 2015.

CD-ROM : il.; 4 ¼ pol. (36 f.)

Monografia (Curso de Licenciatura Plena em Ciências Biológicas) – Universidade Federal do Piauí, Picos, 2017.

Orientador(A): Prof. Me. João Marcelo de Castro e Sousa.

1.Câncer do Colo do Útero. 2. HPV-Prevenção. 3. Papilomavírus. I. Título.

CDD 616.951

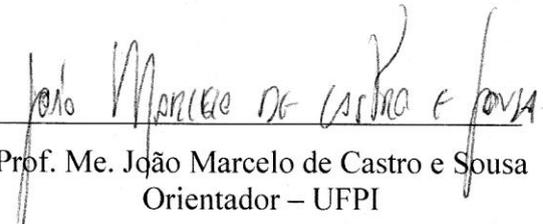
HELENA KEYLLA DE MOURA BARROS

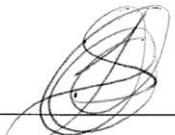
RELAÇÃO DO VÍRUS HPV (PAPILOMAVÍRUS HUMANO) COM O CÂNCER DO
COLO DO ÚTERO

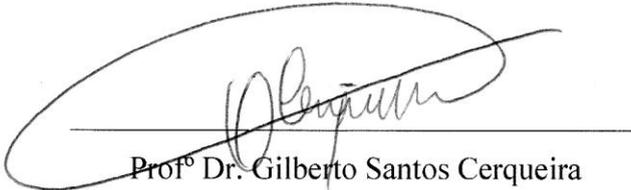
Trabalho de Conclusão de Curso apresentada à
coordenação do Curso de Ciências Biológicas
modalidade Licenciatura da Universidade Federal do
Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros,
como requisito parcial para a obtenção do Grau de
Graduado em Ciências Biológicas.

Aprovado em: 11 / 08 / 2015

BANCA EXAMINADORA:


Prof. Me. João Marcelo de Castro e Sousa
Orientador – UFPI


Prof.º Dr. Felipe Cavalcante Carneiro da Silva
Membro - UFPI


Prof.º Dr. Gilberto Santos Cerqueira
Membro- UFPI

Dedico esta monografia a minha mãe Daci Barros e a minha irmã Ana Cleide Barros que me deram muito apoio nos momentos mais difíceis da minha vida, a minha amiga Danielle Leal que sempre me ajudou e me deu força para que eu não desistisse, a toda minha família por acreditar em mim e sempre estiveram ao meu lado e aos meus professores que me ensinaram que por mais que achamos que o nosso conhecimento já está bem profundo, estamos enganados pois o conhecimento é algo que está sempre se renovando. Obrigado por tudo!

AGRADECIMENTOS

A Deus que iluminou meu caminho e minha mente nesta jornada e sempre;

Aos meus familiares, que suportaram minhas ausências e ansiedades com paciência e compreensão;

Aos professores do Curso de Biologia, que durante minha vida acadêmica trocaram comigo seus conhecimentos e experiências;

A todos aqueles que direta e indiretamente contribuíram com a minha conquista.

“Cada doença pertence a um doente

Cada doente tem uma mente

Cada mente é um universo infinito”.

Augusto Cury

RESUMO

O câncer de colo de útero é o terceiro tumor maligno mais comum na população feminina do Brasil, sendo superado apenas pelo câncer de mama e câncer de pele. No País, estima-se que a incidência dessa doença chegue a quase 20 mil casos a cada ano, sobretudo na faixa dos 35 aos 55 anos. Como qualquer tipo de tumor maligno, esse também se origina da multiplicação desordenada de células anormais, que efetivamente formam a lesão e podem ganhar a circulação, atingindo outros órgãos e tecidos do corpo. A diferença é que o câncer de colo uterino tem um vírus em sua origem – o papilomavírus humano, mais conhecido pela sigla HPV, sendo a doença sexualmente transmissível mais comum no mundo. Seu desenvolvimento em geral é lento, e pode se manifestar através de verrugas na mucosa da vagina, do pênis, do ânus, da laringe e do esôfago, ser assintomático ou causar lesões detectadas por exames complementares. É uma doença demorada, podendo levar de 10 a 20 anos para o seu desenvolvimento. Portanto, diante da relevância desse assunto e do seu impacto na saúde da mulher, o presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre o HPV através da análise de pressupostos teóricos de domínio público com o objetivo de conhecer, através da literatura, a relação entre o HPV e o risco de câncer do colo do útero, com o intuito de contribuir para o desenvolvimento de políticas de saúde adequadas voltadas para o público cuja finalidade é controlar a doença em nosso país resultando em um material que proporcione conhecimento capaz de promover mudanças que venham trazer melhor qualidade no tratamento desses pacientes investigando as características deste vírus, descrevendo a sua forma patológica, assim como o diagnóstico, tratamento e, principalmente, sua forma de prevenção.

Palavras-chave: Cancêr do Colo do Útero; Papilomavírus; Prevenção.

ABSTRACT

Cervical cancer is the third most common malignancy in the female population of Brazil, surpassed only by breast cancer. In Brazil, it is estimated that the incidence of this disease reaches almost 20,000 cases each year, especially in the range of 35 to 55 years. Like any type of malignant tumor, this also stems from the disorderly proliferation of abnormal cells, which effectively form the injury and can gain circulation, reaching other organs and body tissues. The difference is that cervical cancer is a virus at its source - the human papillomavirus, known by the acronym HPV, the most common sexually transmitted disease in the world. Your development in general is slow, and can manifest as warts on the mucosa of the vagina, penis, anus, larynx and esophagus, be asymptomatic or cause lesions detected by imaging studies. It is a lengthy disease, which may take 10 to 20 to their development. Therefore, given the importance of this issue and its impact on women's health, this documentary study set up through a literature about HPV through the analysis of theoretical assumptions in the public domain in order to know, through literature, the relationship between HPV and the risk of cervical cancer, in order to contribute to the development of appropriate health policies to the public whose purpose is to control the disease in our country resulting in a material that provides knowledge to bring about change that may bring better quality in the treatment of these patients investigating the characteristics of this virus, describing its pathological form, as well as the diagnosis, treatment and, especially, their way of prevention.

Keywords: Cancer of the cervix; Papillomavirus; Prevention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Papilomavírus Humano (HPV).....	15
Figura 2: Exame Papanicolau.....	20
Figura 3: Exame de Colposcopia.....	21
Figura 4: Estágios do Câncer do Colo Uterino.....	25
Figura 5: Relação do Câncer de Colo do Útero e HPV.....	28

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO-----	11
2-METODOLOGIA-----	13
3-RESULTADOS E DISCUSSÃO-----	14
3.1-Aspectos Históricos Acerca da Associação do HPV com o Câncer de Colo de Útero-----	14
3.2-Papilomavírus Humano (HPV)-----	15
3.2.1-Formas de Transmissão do HPV-----	17
3.2.2-Sintomas-----	19
3.2.3-Diagnóstico do HPV-----	19
3.2.4-Tratamentos e Prevenções-----	23
3.3-Câncer-----	24
3.3.1-Características Gerais-----	24
3.3.2-Câncer de Colo do Útero-----	25
3.3.3-Relação do Câncer de Colo do Útero e HPV-----	28
4-CONSIDERAÇÕES FINAIS-----	30
Referências-----	31

1 INTRODUÇÃO

Embora ainda pouco conhecido pela maioria da população brasileira, o Papilomavirus Humano (HPV) é um vírus da família Papillomaviridae altamente transmissível sexualmente, que mais se têm destacado entre as doenças sexualmente transmissíveis (DST) no mundo. Este vírus faz parte de um grupo com mais de 100 tipos de vírus já identificados que acontecem ambos os sexos (masculino e feminino), manifestar-se através de verrugas ou lesões não verrucosas em diferentes partes do corpo, tendo a sua prevalência pelo sexo feminino (1 em cada 5 mulheres sexualmente ativas com idade entre 15 e 49 anos está infectada (NAKAGAWA;SCHIRMER;BARBIERI, 2010)).

O papilomavírus humano está implicado em mais de 95% dos casos de câncer de colo de útero. Esse vírus é transmitido sexualmente, mas também pode passar de uma pessoa para outra por meio de roupas íntimas, objetos, instrumentos médicos e até pelo contato com mãos contaminadas, o que explica a possibilidade de contraí-lo mesmo em relações sexuais com preservativo (ROSA et al., 2009).

A transmissão ocorre pelo contato com a região infectada, no entanto, o vírus pode permanecer latente dependendo dos fatores predisponentes tais como: idade, parceiros sexuais e imunidade. O HPV tem sido motivo de preocupação à saúde pública em função da capacidade de favorecer o desenvolvimento de câncer do colo do útero, que é considerado um problema devido a sua alta incidência e altas taxas de mortalidade (NAKAGAWA;SCHIRMER;BARBIERI, 2010)).

Os papilomavírus possuem tropismo (preferência) por tecidos de revestimento (pele e mucosas) provocando o aparecimento de lesões denominadas verrugas (ou crista de galo), que crescem em torno dos órgãos genitais e ânus (região anogenital). Sua consequência mais comum é a formação de verrugas, entretanto, há alguns tipos que podem causar câncer no cérvix, sendo o principal causador de câncer de colo do útero. Estudos indicam que o HPV também está ligado ao câncer de vulva, reto e pênis. É um dos mais comuns tipos de câncer e um dos maiores causadores de morte entre as mulheres, podendo ficar instalado no corpo por muito tempo sem se manifestar, entrando em ação, em determinadas situações como na gravidez ou numa fase de estresse, quando a defesa do organismo fica abalada. Na maior parte das vezes a infecção pelo papiloma vírus não apresenta sintomas. A mulher tanto pode sentir

uma leve coceira, dor durante a relação sexual ou notar um corrimento. Entretanto, o mais comum, é ela não perceber qualquer alteração em seu corpo. (ALBUQUERQUE et al,2009)

Sua prevenção consiste em identificar o mais precocemente possível as lesões atípicas no epitélio do colo uterino por meio de exames como a inspeção visual com ácido acético (IVA), cervicografia e colposcopia, e da pesquisa de alterações celulares pelos métodos de Papanicolaou e de histopatologia, além dos métodos de biologia molecular que identificam a presença de DNA viral nos tecidos (ROSA et al., 2009).

A prevenção é uma das formas de reduzir essa alta incidência, sendo as informações transmitidas sobre a doença, um instrumento de fundamental importância para a conscientização da sociedade a respeito do assunto (MERIGHI;HAMANO;CAVALCANTE,2002).

Assim, considerando a importância do assunto para a saúde pública, apresenta-se aqui uma revisão integrativa da literatura nacional em que se procurou identificar estudos que apontassem os fatores de correlação do HPV com o câncer do colo uterino e contribuíssem para fundamentar a melhoria de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento.

2 METODOLOGIA

Considerando a riqueza das informações disponíveis sobre o tema, este estudo faz uma revisão bibliográfica sobre o assunto, com o objetivo de conhecer aspectos da infecção do vírus HPV, e as evidências que estas levaram no desenvolvimento das lesões precursoras e da neoplasia cervical.

Identificam-se também, neste texto, aspectos epidemiológicos tais como a distribuição da infecção e do carcinoma cervical em algumas partes do mundo, buscando as bases literárias mais importantes publicadas nas três últimas décadas. Essas referências contribuíram com o estado atual de conhecimento e com a tecnologia disponível hoje para o combate à doença e à infecção, em especial a vacina contra os principais tipos do vírus.

O estudo caracterizou-se como uma pesquisa bibliográfica, retrospectiva, de natureza descritiva, com abordagem quanti-qualitativa e enfatiza a importância de compreender a relação entre o câncer do colo uterino e o HPV para controle dessa doença.

Revisão de literatura foi realizada por meio de buscas bibliográficas nos bancos de dados informatizados Medline/Pubmed, Scielo e Lilacs, no período de agosto a novembro de 2014. Consideraram-se os artigos que investigaram a relação HPV e câncer de Colo uterino. Incluíram-se artigos de estudos epidemiológicos transversais, revisão, caso-controle e coorte publicados nos últimos 10 anos. Excluíram-se os artigos que não estavam disponíveis na íntegra, visto que esse fato dificultava e/ou impossibilitava a extração de informações relevantes para a investigação dos fatores e desfecho analisados.

As buscas foram conduzidas por meio do formulário avançado utilizando no campo “descritores de assunto” as seguintes palavras-chave em português e seus correspondentes em inglês: Câncer de colo uterino, Papilomavírus, Fator de risco, Prevenção, Diagnóstico e Tratamento. Todas as palavras-chave constam nos descritores em ciências da saúde.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Aspectos históricos acerca da associação do HPV com o câncer de colo de útero.

Historicamente, a associação do vírus HPV com o câncer de colo de útero começou em 1949, quando o patologista George Papanicolaou introduziu o exame mais difundido no mundo para detectar a doença: o exame Papanicolaou. Esse exame permitiu identificar mulheres com alterações celulares pré-maligna, possibilitando observar uma associação da atividade sexual com o desenvolvimento do câncer de colo de útero. No entanto, somente na década de 70, o conhecimento acerca da etiologia da doença teve considerável avanço. Estudos constataram que tal associação implicava na presença de um agente etiológico de transmissão sexual. Harold Zur Hausen, um infectologista alemão, constatou que o Papiloma Vírus Humano (vírus HPV) poderia ser esse agente estabelecendo inicialmente a relação do vírus com as verrugas e condilomas. Somente anos mais tarde, o vírus foi relacionado com o desenvolvimento do carcinoma de colo de útero. (Kurman; Henson; Herbst; Noeller; Schiffman, 1994).

Na década de 90, com o avanço da tecnologia molecular possibilitou a identificação do DNA do vírus HPV em amostras de tecidos de carcinomas cervicais. Estudos multicêntricos confirmaram a presença do DNA do Papiloma Vírus em quase 100% dos epitélios dos carcinomas invasivos, levando à tese mundialmente aceita de que a infecção pelo vírus HPV é "causa necessária para o desenvolvimento do carcinoma invasivo". Casos de carcinomas sem a presença do vírus HPV são raros e supõe-se, nestas situações, que o carcinoma não foi originado pela infecção viral ou possa ter ocorrido falha na detecção do vírus HPV. (Bosch; Munoz, 2002).

Devido à discrepância entre a alta frequência de infecções HPV em mulheres jovens sexualmente ativas e a ocorrência relativamente baixa de lesões cervicais nas mesmas, colocou-se em dúvida a etiologia viral da doença, e concluiu-se que a infecção era causa necessária, mas "não suficiente para o desenvolvimento da doença", uma vez que, virtualmente, somente uma fração de mulheres portadoras do vírus a desenvolveria. Estudos prévios já sugeriam que um forte fator diferenciava a progressão ou não da doença, sugerindo que isto estaria relacionada aos diversos tipos do vírus HPV. Estudos posteriores mostraram

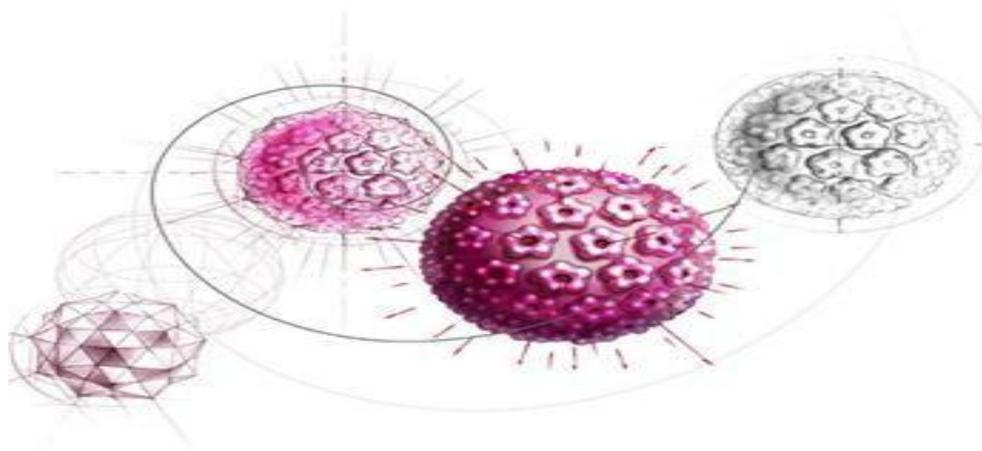
que a sua progressão depende não somente da presença do vírus, mas também do tipo de vírus, da persistência da infecção e da evolução das lesões precursoras para o carcinoma invasivo (Münger; Howley ,2002).

3.2 Papilomavírus Humano (HPV)

O HPV é a doença sexualmente transmissível (DST) mais prevalente em todo o mundo. Estima-se que, mundialmente, cerca de 500 mil pessoas se infectam pelo HPV. Aproximadamente de 3% a 5% da população sexualmente ativa brasileira apresentam a doença HPV induzida, isto é, o vírus não se equilibrou com o hospedeiro ou não se apresentou devidamente ao sistema imunológico do portador, levando à manifestação da doença. (AYRES & SILVA, 2010)

O papilomavírus humano (HPV) é um DNA vírus da família Papillomaviridae (Figura 01), capaz de induzir lesões de pele ou mucosa, as quais mostram um crescimento limitado e frequentemente regridem espontaneamente. Com base em evidências têm-se sugerido que mais de 50% dos adultos sexualmente ativos tenham sido infectados por um ou mais tipos de HPV, sendo que cerca de 50% dessas infecções são transitórias. Estima-se em 30% a 50% os casos de lesões clinicamente ou doentes que regridem espontaneamente. (NAKAGAWA;SCHIRMER;BARBIERI, 2010)

Figura 1: Papilomavírus Humano (HPV)



Fonte: Google Imagens

Na forma latente, a mulher não apresenta lesões clínicas, e a única forma de diagnóstico é a molecular. Quando a infecção é subclínica, a mulher não apresenta lesões diagnosticáveis a olho nu, e o diagnóstico pode ser sugerido a partir da citopatologia, colposcopia, microcolpohisteroscopia ou histologia. Na forma clínica, existe uma lesão visível macroscopicamente, representada pelo condiloma acuminado, com quase nenhuma potencialidade de progressão para o câncer. (ROSA et al., 2009)

O vírus HPV é considerado o agente infeccioso de transmissão sexual mais comum. E encontra-se com maior prevalência nos países dos continentes mais pobres do mundo: África e América do Sul, incluindo o Brasil, e as taxas mais baixas encontram-se nos países da Europa e da Ásia Central. Esse quadro reflete também nas taxas de morbidade e mortalidade, uma vez que as medidas de combate à doença dependem também da implantação do programa de prevenção e controle da doença adotada em cada país, como pode se observar experiências bem sucedidas de países de terceiro mundo que conseguiram reduzir os casos da doença com a implantação política do programa de rastreamento e combate à doença. Clifford et al., 2005)

O papilomavírus humano (HPV) foi descoberto por Shope e Hust em 1933. Eles observaram que lesões cutâneas verruciformes encontradas em coelhas selvagens, poderiam ser transmitidas através de um extrato acelular filtrado. Os autores levantaram a hipótese de que tais lesões eram causadas por vírus (Thomison, Thomas, Shroyer, 2008).

Atualmente são descritos mais de 70 tipos que infectam através de abrasão o epitélio escamoso queratinizado (pele) e não queratinizado como a mucosa da boca, conjuntiva, vagina, cérvix e reto. Nas infecções genitais o vírus se manifesta como verrugas ou condilomas da vulva, classificação é de acordo com a sua capacidade de produzir lesões pré-malignas ou malignas (Munoz et al., 2003).

O HPV é classificado primeiramente pela espécie de hospedeiro natural e sub-classificado, em tipos, de acordo com a organização das sequências de nucleotídeos do DNA (QUEIROZ, 2007).

O DNA do HPV é composto de dupla hélice, cada uma delas contendo cerca de 7900 pares de base. Geneticamente é constituído por uma cadeia de DNA que codifica proteínas. A nomenclatura e a homologia dos tipos virais são definidas e detectados pelos métodos de captura híbrida marcada por substâncias radioativas. Esses vírus infectam os epitélios da pele e de certas membranas mucosas. A célula epitelial

que hospeda o HPV é o queratócito ou célula escamosa produtora de queratina, o vírus se relaciona tão intimamente com a célula que a sua replicação vai estar totalmente relacionada com a maturação e a diferenciação de epitélio escamoso (KOSS, 2006).

Estudos recentes mostram que o vírus do papiloma humano e o Herpesvírus Tipo II (HSV) têm papel importante no desenvolvimento da displasia das células cervicais e na sua transformação em células cancerosas. O vírus do papiloma humano está presente em 99% dos casos de câncer do colo do útero. Está bem estabelecido o papel do Papiloma Vírus Humano como o fator promotor da neoplasia cervical (ROSA et al., 2009).

A relação do HPV com a carcinogênese depende fundamentalmente do tipo e da carga viral e de sua persistência e integração com a célula hospedeira. Além da infecção pelo Papilomavírus Humano, outros fatores contribuem para desenvolver o câncer de colo do útero, tais como idade prematura de início da vida sexual, multiplicidade de parceiros, co-infecção pelo HIV e o tabagismo (ROSA et al., 2009).

A OMS (Organização Mundial de Saúde), reconhecendo desde 1992 o HPV como o principal responsável pelo câncer do colo do útero, aprofundou esse conceito em 1996, em parceria com a International Agency for Research on Cancer – IARC. Assim, foram identificados os tipos 16 e 18 como os principais agentes etiológicos desse tipo de câncer, firmando-se cientificamente, pela primeira vez, a indução de um tumor sólido por um vírus. Estudos que utilizam métodos de hibridização têm demonstrado que mais de 99% dos casos podem ser atribuídos a alguns tipos de HPV, sendo o HPV 16 o responsável pela maior proporção de casos (50%), seguido do HPV 18 (12%), HPV 45 (8%) e o HPV 31(5%). A relação entre HPV e o câncer do colo do útero é cerca de 10 a 20 vezes maior do que o tabagismo e o câncer de pulmão. (MERIGHI;HAMANO;CAVALCANTE,2002).

3.2.1 Formas de Transmissão do HPV

Fazendo a análise sobre o modo de transmissão do HPV, este ocorre principalmente através do contato sexual, não sendo a única via de contaminação, porém, sendo a via privilegiada que pode ocorrer após uma única reação sexual com o parceiro infectado, mas o problema é que o HPV não se instala apenas internamente nas regiões genitais, ele pode estar

na virilha, nas coxas ou ao redor, o que faz tornar a camisinha inútil para evitar o contágio (ALMEIDA, 2011).

A relação à transmissão por via não sexual é provável que o HPV, penetre no epitélio com um simples contato com a região infectada e por algum trauma, ou possa ser transmitido por objetos contaminados “fômites” (toalhas, roupas íntimas, banheiros, saunas, etc.) e, também, por instrumento ginecológico quando não esterilizado adequadamente. (MERIGHI;HAMANO;CAVALCANTE,2002)

Segundo a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (2002), as transmissões por gestantes infectadas pelo HPV podem transmitir o vírus para o feto durante o período gestacional ou no momento do parto. Estudos mostram que apesar do baixo risco de transmissão da infecção perianal (da mãe para o feto), não se pode afastar esta via de contágio.

O Papilomavírus humano transmitido verticalmente (pelo parto) é muito raro quando as lesões são pequenas e ainda mais raras 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 (ALMEIDA, 2011).

Koss (2006) ressalta que a transmissão vertical é possível em especial quando existir verrugas genitais, podendo ser responsável pela papilomatose laríngea juvenil, ou permanecer latente por toda a vida.

É importante que haja maior identificação dos fatores que podem levar à infecção do HPV e, conseqüente desenvolvimento de neoplasias intra-epitelial cervical (NIC). Estes fatores são riscos identificados para o câncer uterino, eles estão relacionados à iniciação precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros sexuais, tabagismo, falta de higiene íntima, fatores imunológicos, e fatores hormonais como uso prolongado de contraceptivo oral e gravidez e outros agentes infecciosos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

3.2.2 Sintomas

Geralmente a infecção pelo HPV não apresenta sintomas. O único sinal indicativo da infecção é a presença de verrugas, pápulas ou manchas, em algum lugar da pele e mucosa. (ALVES; GUERRA; BASTOS, 2009).

Os homens podem apresentar verrugas genitais assintomáticas, daí o fato de muitos homens conviverem com as verrugas por anos sem procurar um tipo de tratamento. O que encontramos com frequência é a associação da infecção pelo HPV em pacientes com fimose e balanopostite. Antes de fazer uma peniscopia essa infecção deve ser tratada. Estudos atuais evidenciam que o homem permanece na maioria das vezes assintomático (80%) e as lesões são subclínicas, comportando-se apenas como um portador desse vírus. Desse modo, o homem é hoje considerado portador assintomático, sendo assim, apenas 20% apresentam algum tipo de lesão visível sendo mais comum na cabeça do pênis (glande) e na região do ânus. (GONTIJO et al, 2005).

Já as mulheres podem apresentar além das verrugas, infecções associadas que se expressam como corrimentos vaginais, vulvovaginites e colpites (inflamação do colo uterino). Na chamada fase pré-clínica, ou seja, quando as células anormais vão se formando e dando origem a lesões precursoras da doença, quase não há sintomas, o que ratifica a importância do acompanhamento ginecológico periódico, pois é possível identificar os sinais pré-cancerosos nos exames de rastreamento desse câncer. Contudo, a infecção pelo HPV, que está por trás de todo o processo, pode causar coceira, irritação e verrugas genitais, que, eventualmente, sangram na vagina, vulva, região do ânus e colo do útero. (GONTIJO et al, 2005).

3.2.3 Diagnóstico do HPV

É muito importante a detecção precoce das infecções causadas pelo HPV, fazendo o diagnóstico no seu estágio pré-sintomático, ou seja, antes das manifestações sintomáticas ou de alguma alteração física detectada por algum profissional de saúde (HORTA et al, 2003).

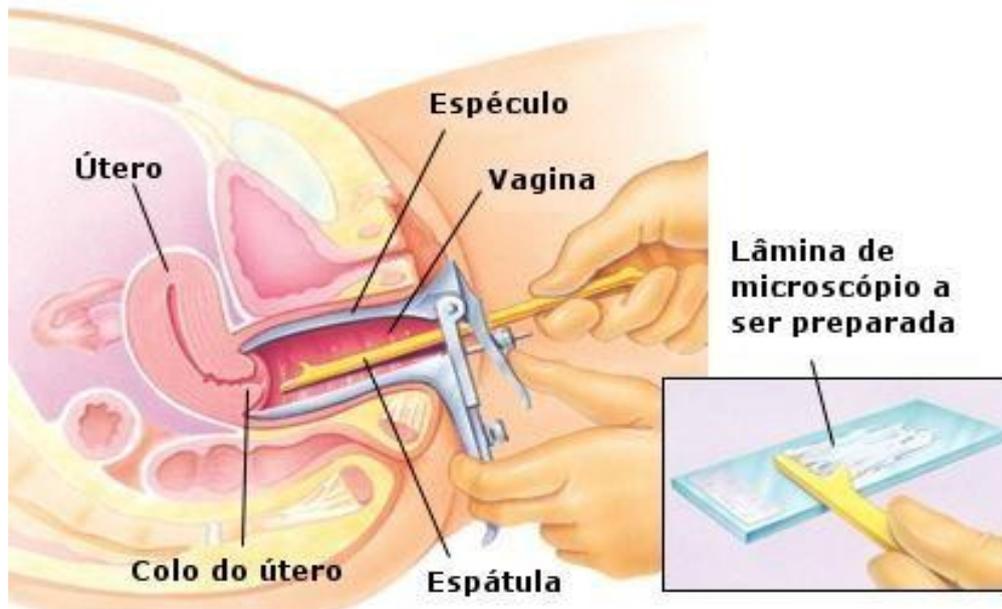
O diagnóstico inicia-se com a avaliação clínica da paciente. A queixa mais frequente é o sangramento espontâneo ou o provocado pela atividade sexual. Toda paciente com corrimento ou sangramento anormal deve ser avaliada. Alguns diagnósticos são adiados porque os sintomas são atribuídos a infecções ou menstruações anormais. O diagnóstico é confirmado pela biópsia de qualquer lesão visível no colo, com ou sem o auxílio da colposcopia (TUON et al, 2002)

O rastreamento citológico tem se constituído a principal estratégia para o controle da doença, sendo observadas quedas significativas tanto na incidência quanto na mortalidade por câncer cervical. De maneira geral o programa de rastreamento está relacionado a fatores com cobertura efetiva da população de risco, qualidade da coleta e interpretação do material, tratamento e acompanhamento adequado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A situação identificada no Brasil é que o rastreamento é realizado de forma quase oportunista, uma das deficiências ocorrida é que não se conhece do número de mulheres examinadas, mas sim o número de exames – o que prejudica o cálculo da cobertura. Outra dificuldade encontrada é a pequena abrangência na população feminina de maior risco, como grupos sociais de poder aquisitivo mais baixo, com vida sexual promiscua e mais velha, não fazem nenhum exame periodicamente, enquanto mulheres de menor risco fazem periodicamente o exame de rotina (KATZ et al., 2010)

O exame preventivo mais comum é o Papanicolaou (Figura 02), ele não detecta o vírus, mas sim as alterações que ele pode causar nas células. Estudo com a técnica de Papanicolaou é realizado com as células descamadas no conteúdo vaginal ou removidas mecanicamente com auxílio de uma espátula ou escova, para definir o grau de atividade biológica das mesmas (BRITO; NERY; TORRES,2007).

Figura 2: Exame Papanicolau



Fonte: Google Imagens

A presença de sinais suspeitos pode ser detectada já ao exame ginecológico, feito no consultório. A confirmação, contudo, depende do resultado de métodos diagnósticos complementares. O Papanicolau, que analisa as células do colo do útero, colhidas com uma espátula, mostra se existem alterações compatíveis com a doença ou mesmo com sua fase pré-clínica, ou seja, quando há apenas células com mutações leves (RAMA et al, 2008) .

Colposcopia e Peniscopia: Exame feito por um aparelho chamado colposcópio, que aumenta o poder de visão do médico, permitindo identificar as lesões na vulva, vagina, colo do útero e pênis. A importância da colposcopia é demonstrada por vários estudos, entre eles, podemos destacar um estudo que mostrou que uma alta porcentagem dos casos de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) de alto grau (NIC 2 e 3) e lesões microinvasoras passariam sem diagnóstico não fosse o uso da metodologia (RAMA et al,2008).

Figura 3: Exame de Colposcopia



Fonte: Google Imagens

As técnicas citológicas e colposcópicas contribuíram significativamente para que se pudesse conhecer a história natural e o tratamento efetivo das lesões pré-invasivas, gerando assim uma grande redução nas taxas de incidência do câncer invasivo entre as populações rastreadas (KOSS, 2006). Usando estas técnicas o diagnóstico precoce das lesões pré-malignas, as lesões presentes têm instalação do tratamento das lesões precursoras, com conseqüente queda da taxa de cânceres invasivos (MEDEIROS, 2005).

A colposcopia, por sua vez, traz a imagem da região do colo do útero e permite ao médico visualizar alterações não detectadas ao exame ginecológico à olho nu. Caso seja identificada alguma lesão, é feita uma biópsia. Realizada durante a colposcopia, esse recurso consiste na retirada de minúsculos fragmentos das áreas suspeitas, que, então, são analisadas para pesquisar a presença e a natureza de suas alterações – se benigna ou maligna. O resultado da biópsia dá o veredicto (KATZ et al., 2010).

A biópsia é a retirada de um pequeno pedaço para análise. A sua indicação baseia-se no aspecto e localização. Se a atipia colposcópica é maior, a lesão é plana e está localizada no colo uterino, fica claro que devemos biopsiá-la para termos o correto diagnóstico histológico para dirigir a conduta. Lesões verrugosas, localizadas na vagina ou vulva, que pelo aspecto levam-nos ao diagnóstico clínico de infecção viral, no geral não precisam ser biopsiadas (MEDEIROS, 2005).

3.2.4 Tratamentos e Prevenções

O tratamento das lesões precursoras do câncer do colo do útero é individualizado para cada caso. Varia desde o simples acompanhamento cuidadoso, a diversas técnicas, incluindo a crioterapia (congelamento) e outras formas de cauterização, até retirada da área da lesão. O fato é que, assim como ocorre no câncer de mama, quanto mais precoce for a detecção do tumor, menos complexa será a intervenção cirúrgica. Vale lembrar que tanto o diagnóstico de lesões pré-cancerosas quanto cancerosas, mesmo após adequadamente tratadas requerem um acompanhamento médico bem estrito para controlar o aparecimento de novas alterações do gênero (GOMPEL & KOSS, 2006).

A prevenção do câncer de colo de útero passa por cuidados para evitar a infecção pelo HPV, o que implica o uso de preservativo em todas as relações sexuais, a boa observação das medidas de higiene pessoal, a distância do tabagismo e, principalmente, o acompanhamento ginecológico uma vez por ano, após o início da atividade sexual (ALVES; GUERRA; BASTOS, 2009).

A realização do Papanicolau, exame de alta eficácia e baixo custo, é fundamental, pois consegue identificar alterações celulares compatíveis com a infecção pelo HPV antes mesmo que haja alterações visíveis. No caso de existir infecção, convém esclarecer que o parceiro sexual também precisa ser tratado para garantir a erradicação do vírus e a proteção contra o câncer (GONTIJO et al, 2004).

Outra medida preventiva de destaque é a vacinação contra o HPV, indicada para mulheres de 9 a 26 anos, de preferência antes de começarem sua vida sexual. Quando tomada ainda na infância, antes do início da vida sexual, a vacinação tem uma eficácia de 100% na prevenção de tumores malignos do colo do útero provocados pelos subtipos 16 e 18. Quando administrada em mulheres mais velhas, já com vida sexual ativa e, portanto, com maior risco de já terem sido previamente expostas ao HPV, a eficácia cai para apenas 44% (GONTIJO et al, 2004).

A vacinação quando feita em mulheres que já estejam infectadas com o HPV-16 ou HPV-18 aparentemente não causa danos, mas também não apresenta nenhum efeito benéfico sobre a atual infecção. É importante salientar que a vacina serve para prevenir o HPV e não

para tratá-lo (ANJOS et al., 2010).

Atualmente, ainda não se sabe por quanto tempo a vacina confere imunidade. Como as vacinas são relativamente novas no mercado, a maioria das pessoas sob estudo ainda não tem 8 anos de vacinação. Por isso, para saber por quanto tempo mais uma pessoa ficará imune ao HPV após a vacinação serão necessários ainda mais alguns anos de estudos (ANJOS et al., 2010).

Ao contrário do que ocorre em várias doenças infecciosas, ainda não existem sorologias pós-vacinação para o HPV, ou seja, exames de sangue que sirvam para medir a concentração sanguínea de anticorpos contra o papilomavírus humano após a vacina (GONTIJO et al., 2004).

A vacina quádrupla é administrada habitualmente em 3 doses. O paciente toma a primeira vacina hoje e recebe mais dois reforços após 2 e 6 meses (chamamos de doses nos tempos 0, 2 e 6 meses). No Brasil e em alguns outros países que têm adotado a vacina quádrupla no calendário oficial o esquema tem sido feito de forma um pouco diferente. A segunda dose tem sido recomendada com 6 meses de intervalo e a terceira somente após 5 anos (tempos 0, 6 meses e 5 anos) (DERCHAIN & SARIAN, 2007).

Deve-se ser associada a vacina às demais medidas preventivas para aumentar a proteção contra o câncer – e jamais substituí-las –, uma vez que não dá cobertura contra outros subtipos do vírus e contra outras graves doenças sexualmente transmissíveis, como a aids, por exemplo (DERCHAIN & SARIAN, 2007).

3.3 Câncer

3.3.1 Características Gerais

O câncer é a designação dada ao conjunto de manifestações patológicas que se caracterizam pela perda de controle da proliferação celular e ganho de capacidade de invadir tecidos adjacentes ou de originar metástases para tecidos distantes.

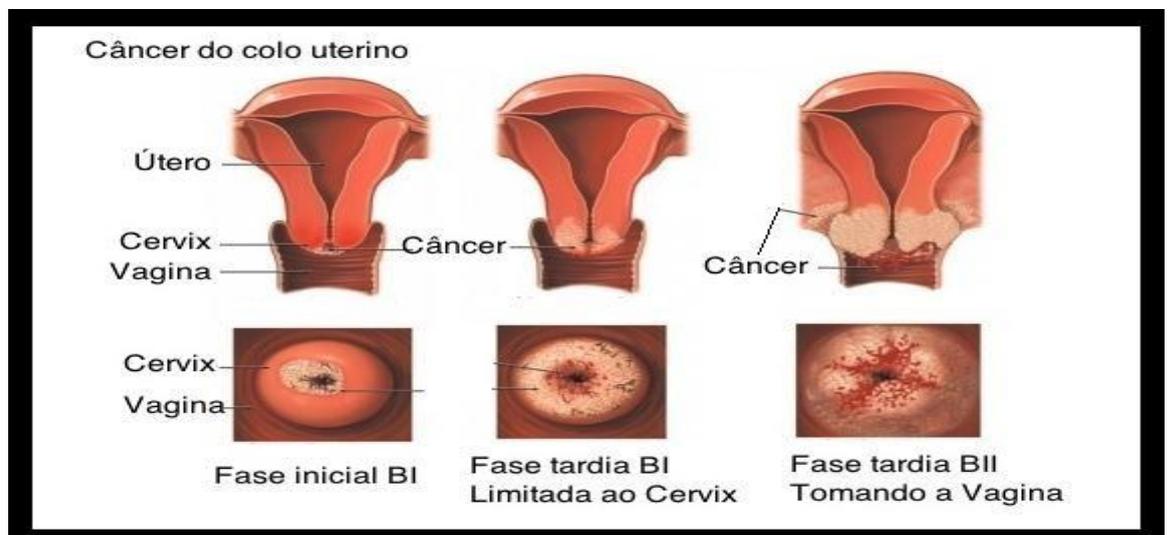
A incidência de câncer cresce por várias razões, tendo como principal causa a exposição a fatores de risco ambientais e genéticos. Os fatores ambientais podem ser atribuídos a: hidrocarbonetos policíclicos, poluentes (no ar, na água, no trabalho), dieta alimentar, agentes infecciosos, radiações ionizantes, entre outros. Já os fatores genéticos tais como: mutações espontâneas, diferenças herdadas de genes envolvidos com a proliferação celular, apoptose e/ou sistema de reparo do material genético, ou ainda, alterações somáticas na expressão destes genes, entre outros, agem em conjunto com os fatores ambientais para o desenvolvimento do câncer.

As opções de tratamento vão depender do tipo de câncer, do estágio da doença, idade do paciente, seu estado geral de saúde. Os tratamentos tradicionais administrados são basicamente cirurgia, quimioterapia ou radioterapia.

3.3.2 Câncer de Colo do Útero

O câncer de colo do útero é uma doença grave e pode ser uma ameaça à vida das mulheres. É caracterizado pelo crescimento anormal de células do colo do útero, que é a parte inferior do útero que fica em contato com a vagina. Quando uma mulher se contagia com certos tipos de HPV, se as defesas imunológicas do seu corpo não são capazes de eliminar a infecção, pode ocorrer o desenvolvimento de células anormais no revestimento do colo do útero. Se não forem descobertas e tratadas a tempo, as células anormais podem evoluir de um pré-câncer para um câncer (Figura 04).

Figura 4: Estágios do Câncer do Colo Uterino



Fonte: Google Imagens

O câncer do colo do útero, também chamado de cervical, é causado pela infecção persistente por alguns tipos (chamados oncogênicos) do Papilomavírus Humano - HPV. É uma doença de evolução lenta que acomete, sobretudo, mulheres acima dos 25 anos. A infecção genital por este vírus é muito frequente e não causa doença na maioria das vezes. Entretanto, em alguns casos, podem ocorrer alterações celulares que poderão evoluir para o câncer, estas alterações das células são descobertas facilmente no exame preventivo (conhecido também como Papanicolau), e são curáveis na quase totalidade dos casos. Por isso, é importante à realização periódica deste exame, visto que o câncer de Colo do Útero é o terceiro tumor mais frequente na população feminina, atrás do câncer de mama e de pele, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (CRUZ & LOUREIRO, 2008).

Os dois tipos mais frequentes de tumor maligno de colo de útero estão associados à infecção pelo HPV, principalmente os HPV-16 e HPV-18, estão relacionados ao surgimento do câncer do colo do útero. São eles: os carcinomas epidemoides (80% dos casos) que se originam de células da parte mais externa do colo do útero, em contato com a vagina, chamada ectocérvice. e os adenocarcinomas (20% dos casos) e se originam de células da parte mais interna do colo do útero, chamada endocérvice, outros tipos são mais raros como, por exemplo, os adenoescamosos (misto dos dois tipos de células) (CRUZ & LOUREIRO, 2008).

Assim como ocorre nos outros casos de infecção pelo HPV, os subtipos que podem causar câncer do colo uterino também costumam desaparecer espontaneamente nos primeiros 2 anos de infecção. Mesmo nas pacientes que já apresentam lesões pré-malignas do colo do útero, chamadas de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), a taxa de regressão espontânea da lesão e cura do vírus é bastante alta (AYRES & SILVA, 2010).

De uma forma geral, são necessários vários anos entre a infecção inicial pelo HPV e o desenvolvimento do câncer sendo que apenas uma pequena parcela das mulheres portadoras do vírus irá desenvolver o câncer do colo do útero. Na sua fase inicial, o câncer do colo do útero geralmente não apresenta qualquer sintoma. Com a progressão da doença pode surgir sangramento vaginal anormal (principalmente em mulheres na menopausa), corrimento vaginal escurecido com cheiro desagradável e dor abdominal que pode estar associada a queixas urinárias e intestinais nos casos mais avançados (LIMA; PALMEIRA; CIPOLOTTI, 2006).

Os principais fatores que aumentam o risco para o câncer do colo uterino são: Início precoce da atividade sexual; Múltiplos parceiros sexuais; Tabagismo; Má higiene íntima;

Falta de realização de exames preventivos; Multiparidade (vários partos); Uso de anticoncepcional oral; Presença de outras infecções transmitidas por via sexual (herpes genital, clamídia) (LIMA;PALMEIRA;CIPOLOTTI, 2006) .

Dentre os tratamentos mais comuns para o câncer de colo de útero estão a cirurgia e a radioterapia, mas a quimioterapia e a terapia biológica também são usadas em alguns casos. O tipo de tratamento que o doente receberá depende do estágio da doença, tamanho do tumor e fatores pessoais como idade e desejo de ter filhos no futuro (INCA, 2010).

A cirurgia é uma opção no tratamento do câncer de colo de útero em estados mais precoces, com doença localizada próximo ao sítio de origem, ou seja, o colo do útero. Em geral realiza-se a retirada do útero, parte superior da vagina, paramétrios (tecidos que envolvem o útero) e linfonodos pélvicos (gânglios presentes na parte inferior do abdome). Em situações em que o tumor é muito pequeno e a mulher ainda tem desejo de engravidar, existem técnicas cirúrgicas de retirada de apenas parte do útero, que podem permitir futuras gravidezes. As principais são a conização (resseção em forma de cone com retirada de parte do colo do útero, possível em tumores de até 3 mm) e a traquelectomia (retirada de todo o colo do útero, tecido ao redor e linfonodos, recomendado em mulheres com tumores de até 2 cm que ainda desejam engravidar). De acordo com a extensão e profundidade das lesões, ela pode ser mais conservadora ou promover a retirada total do útero (histerectomia) (LIMA;PALMEIRA;CIPOLOTTI, 2006).

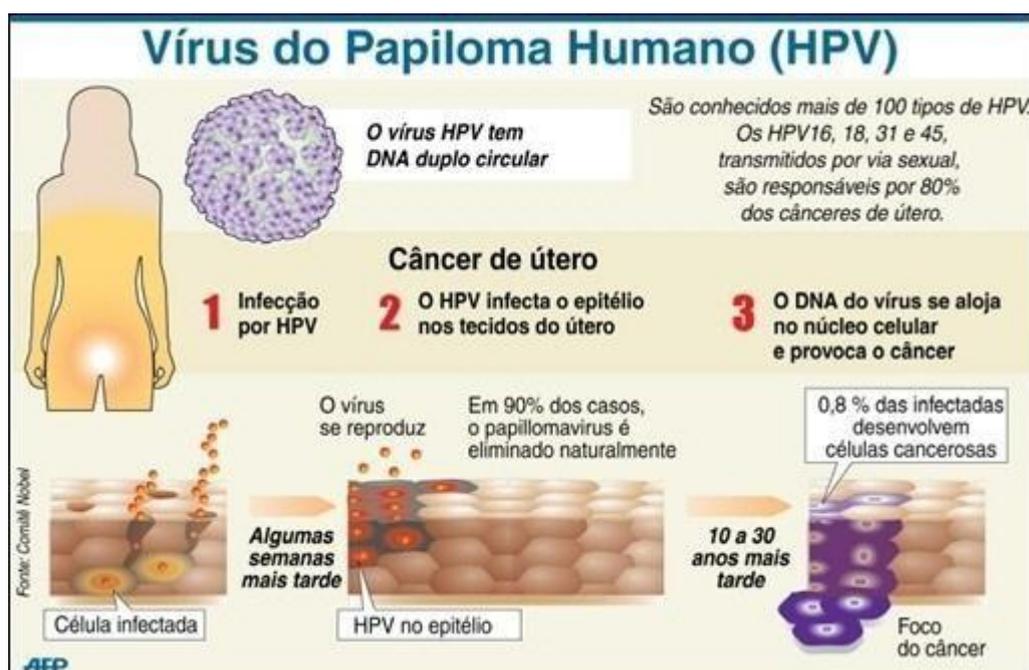
A radioterapia é uma opção à cirurgia em tumores com estadiamento mais precoce e geralmente opção de escolha nos tumores localmente avançados (que já estão invadindo tecidos ao redor do útero como paramétrios ou parede pélvica), neste caso combinado à quimioterapia. Como a radioterapia só trata um local específico não é uma opção quando a doença já está invadindo órgãos distantes, sendo utilizado nesse caso apenas quando tem objetivo de controle de sintomas, como, por exemplo, a dor. Existem 2 métodos de radioterapia: a braquiterapia, onde o material radioativo é colocado o mais próximo possível ao local do tumor, e a radioterapia externa, onde um aparelho externo ao corpo emite uma radiação capaz de matar a célula tumoral. Em geral ambas são feitas durante o tratamento dos tumores localmente avançados. A radioterapia externa ou interna (braquiterapia) tem-se mostrado um recurso terapêutico eficaz para destruir as células cancerosas e reduzir o tamanho dos tumores (LIMA;PALMEIRA;CIPOLOTTI, 2006).

Apesar de a quimioterapia não apresentar os mesmos efeitos benéficos, pode ser indicada na ocorrência de tumores mais agressivos e nos estádios avançados da doença. É frequentemente utilizada junto com a radioterapia para potencializar a ação da radiação, e é o tratamento de escolha quando o tumor já está mais avançado e/ou invadindo órgãos distantes. Várias medicações quimioterápicas já demonstraram ação contra o câncer de colo de útero, entre elas: cisplatina, carboplatina, paclitaxel, gencitabina e topotecano. Pode ser utilizada uma medicação única ou uma combinação de quimioterápicos, sendo que a combinação pode levar uma redução mais rápida do tumor, mas geralmente com aumento dos efeitos colaterais (LIMA;PALMEIRA;CIPOLOTTI, 2006).

3.3.3 Relação do Câncer de Colo do Útero e HPV

Os HPVS infectam a pele e mucosas e iniciam o ciclo infeccioso no momento em que penetram as camadas mais profundas do tecido epitelial da cérvix uterina, em especial na junção escamo-colunar ou em regiões com micro lesões que podem ocorrer durante o intercuro sexual. Após um período de incubação, que varia de meses a anos, podem surgir manifestações clínicas como lesões vegetantes (verrugas) até o câncer cervical (BURD, 2003; PEREYRA & PARELLADA, 2003). (Figura 5).

Figura 5: Relação do Câncer de Colo do Útero e HPV



Fonte: Google Imagens

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

A coilocitose é o primeiro aspecto citológico da manifestação do HPV, sendo uma célula escamosa intermediária que apresenta um grande vacúolo citopasmático ao redor de um núcleo anormal. Outros aspectos citológicos são a disqueratose, binucleação e multinucleação. Essas alterações caracterizam uma lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL).

A relação entre o câncer cervical e infecção por papilomavírus humano (HPV) é bem estabelecida. O DNA do HPV de alto risco é detectado na maioria dos espécimes (92,9% a 99,7%) de câncer cervical invasivo (BOSCH et al., 2002; WALBOOMERS et al., 1999).

A infecção pelos tipos virais de alto risco do HPV é condição necessária, porém não suficiente para o desenvolvimento do câncer cervical. Outros fatores como alta paridade, uso prolongado de contraceptivos orais e tabagismo podem influenciar o desenvolvimento. Habitualmente, a infecção por HPV acomete jovens no início da atividade sexual, um fenômeno transitório em cerca de 80% dos casos. Entretanto, uma pequena fração de mulheres apresenta persistência da infecção, provavelmente por falha de mecanismos imunológicos, o que pode provocar alteração no epitélio cervical e transformação maligna. As mulheres que apresentam infecção persistente por tipos virais de alto risco do HPV são consideradas o verdadeiro grupo de risco para o desenvolvimento do câncer cervical (BIBBO & SILVA FILHO, 1998).

4- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo mostrou que existe uma vasta literatura sobre o vírus HPV apesar do avanço nos conhecimentos, as taxas de morbi-mortalidade por câncer de colo de útero continuam altas em países em desenvolvimento, por ser uma patologia de evolução lenta, sem manifestação clínica no seu início e, principalmente por se tratar de uma infecção de transmissão sexual. Em países como o Brasil, em que o seu combate depende quase que exclusivamente do exame citológico, ainda são necessários esforços para que a ela seja detectada precocemente, pois são milhares de mulheres que já foram expostas ao vírus HPV, e necessitam de seguimento e tratamento adequado para uma infecção não progrida para o carcinoma.

Mostrou-se a forma de contágio, os tipos de HPV de maior risco, dando ênfase às medidas profiláticas, bem como a prevenção, através, principalmente, das vacinas, além dos mais modernos diagnósticos e tratamentos. A abordagem, feita sobre o papanicolau foi importante, pois traz uma gama de informações possibilitadas de um entendimento mais esclarecedor. Ficou evidente a necessidade de outros métodos para real diagnóstico, quando se refere ao HPV, e não as neoplasias as quais ele mesmo detecta. É devido à prevenção principalmente do câncer, que é de total importância para a sociedade, sua disponibilização nos serviços públicos.

Nesse contexto, observa-se que a adoção de políticas públicas para promover o aprimoramento dos exames de triagem do câncer cervical faz-se de extrema relevância, visando diminuir o número de lesões e mortes por câncer cervical, que vem aumentando consideravelmente em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, K.M et al. Cobertura do teste de Papanicolau e fatores associados à não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero em Pernambuco, Brasil. Cad. Saúde Pública., vol 25, supl 2, Rio de Janeiro, 2009.
- ALVES, C.M.M; GUERRA, M.R.; BASTOS, R.R. Tendência de mortalidade por câncer de colo do útero para o estado de Minas Gerais, Brasil 1980-2005. Cad.Saúde Pública, vol 25, n. 8, Rio de Janeiro, agosto 2009.
- AMERICO, C.F. et al. Análise da influência do acondicionamento diferenciado de lâminas para colpocitologia no resultado laboratorial. Texto contexto- enferm., vol 19, n.2, Florianópolis, junho 2010.
- ANJOS, S.J.S.B et al., Fatores de risco para o câncer de colo de útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia. Rev. esc. enferm. USP, vol 44, n. 4, São Paulo, dez 2010.
- AYRES, A.R.G & SILVA, G.A. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. Rev. Saúde Pública, vol.44, n.5, São Paulo, Outubro. 2010.
- BARCELLOS, J.M.P ., 1997. Estudo sobre HPV revela novos conceitos. Suplemento Especial Germinis, 1997.
- BIBBO, M; SILVA, FILHO A.M. Lesões relacionadas à infecção por HPV no trato anogenital. Rio de Janeiro: Revinter; 1998.
- BOSCH, F. X. & Franco, E. HPV e Câncer Cervical. Epidemiologia. Resumo publicado na Digenews edição 112 em 22/5/2003.
- , F. X.. A Etiologia viral do Câncer Cervical. HPV Hoje - Edição Especial Setembro de 2001.
- BROKER .T. R. . O Papilomavírus Humano: Aspectos sociais e aspectos biológicos. HPV Hoje - Edição Especial - Setembro 2001.

BURD, E.M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(1):1-17.

CAMPOS, S. de. Ginecologia da mulher/HPV vírus. www.drashirleydecampos.com.br. 2003.

CESAR, J.A et al. Fatores associados à não realização de exame citopatológico de colo uterino no extremo Sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública.*, vol 19, n.5, Rio de Janeiro, set/out. 2003.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Projeto diretrizes, Papilomavirus humano: diagnóstico e tratamento, p 1-19, 2002.

CRUM, C.P. Contemporary theories of cervical carcinogenesis: the virus, the host, and the stem cell. *Mod Pathol*; 13: 243-251, 2000.

CRUZ, L.M.B. & LOUREIRO, R.P. A comunicação na abordagem preventiva do câncer de colo do útero: importância das influências histórico-culturais e da sexualidade feminina na adesão às campanhas. *Saúde soc.*, vol 17, n.2, São Paulo, abr/jun. 2008.

DERCHAIN, S.F.M & SARIAN, L.O.Z. Vacinas Profiláticas para HPV. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, vol.29, n.6, Rio de Janeiro, Junho 2007.

DIÓGENES, M. A. R.; VARELA, Z. M. V.; BARROSO, G. T. Papillomavirus humano: repercussão na saúde da mulher no contexto familiar. *Rev Gaúcha Enferm*, jun; 27(2):266-73. Porto Alegre, 2006.

FERENCZY, A; BEHELAK, Y; HABER, G et al. Treating vaginal and external anogenital ondyomas with electrosurgery vs CO2 laser ablation. *J Gynecol Surg*; 11: 41–50, 1995.

FERNANDES, T.A.A.M et al., Human papillomavirus infection in women attended at a cervical cancer screening service in Natal, Brazil. *Braz. J. Microbiol.*, vol.39, n.3, São Paulo Julho/ setembro 2008.

FRANCO, E.L. et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*, vol.180, p.1415-23, 1999.

GALLOWAY, D. Papillomavirus vaccines in clinical trials. *Lancet Infect Dis*; 3: 469- 75, 2003.

GODLEY, M.J, BRADBEER, C.S, GELLAN, M et al. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med*; 63: 390–392. 1987.

GOTIJO, R.C. et al. Avaliação de métodos alternativos à citologia no rastreamento de lesões cervicais: detecção de DNA-HPV e inspeção visual. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, vol 26, n.4, Rio de Janeiro, maio. 2004

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

HALBE, H.W., Tratado de ginecologia, 2ª. Ed, vol.2, Editora Roca, São Paulo, 1993. ICTV D.B, Index of Viruses. Family 00.099. Papillomaviridae, Genus 00.099.0.007

INCA, Instituto Nacional do Câncer. Detecção Precoce. 2001. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/deteccao_precoce. Acesso em: 02.nov.2014.

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

JUNQUEIRA, L.C. & CARNEIRO, J. 2000. *Biologia Celular e Molecular*. Ed. Guanabara Koogan S.A. 339pp.

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

LIMA, C.A.; PALMEIRA, J.A.V.; CIPOLOTTI, R. Fatores associados ao câncer do colo uterino em Proorriá, Sergipe, Brasil. Cad. Saúde Pública., vol 22, n.10, Rio de Janeiro, out. 2006.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria Nacional de Assistência à saúde(Conprev).Instituto Nacional do Câncer. Viva Mulher: Programa Nacional de Controle do Câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: MS/INCA; 2001.MÜNGER, K; HOWLEY, P.M. Human papillomavirus mortalization and transformation functions. Virus Res; 89(2):213-28, 2002.

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

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

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

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

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

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

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

REIS, A.F.F et al. Validade da Citologia e da Biópsia orientada pela colposcopia no diagnóstico do Carcinoma Cervical Pré-clínico. Rev.Bras.Ginecol.Obstet., vol 21,n.4, Rio de Janeiro, maio.1999.

RODRIGUES, A.D. et al. Comparação das técnicas de captura de híbridos e PCR para a detecção de HPV em amostras clínicas. J. Bras. Patol. Med.Lab., vol.45, n.6, Rio de Janeiro, Dez. 2009.

ROSA, M. I. et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. Cad. Saúde Pública, vol.25, n.5, Rio de Janeiro, Maio 2009.

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

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

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

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

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

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

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

SOARES, M.C. et al. Câncer de colo uterino: Caracterização das mulheres em um município do sul do Brasil. Esc. Anna Nery., vol 14, n. 1, Rio de Janeiro, maio/jun.2010.

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

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

UCHIMURA, N.S. Qualidade e desempenho das colpocitologias na prevenção de câncer de colo uterino. Rev. Assoc. Med. Bras., vol 55, n.5, São Paulo, 2009

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



**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DIGITAL NA BIBLIOTECA
“JOSÉ ALBANO DE MACEDO”**

Identificação do Tipo de Documento

- () Tese
 () Dissertação
 (X) Monografia
 () Artigo

Eu, Helena Keylla de Moura Barros,
 autorizo com base na Lei Federal nº 9.610 de 19 de Fevereiro de 1998 e na Lei nº 10.973 de
 02 de dezembro de 2004, a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar,
 gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação
da minha monografia: Relação do Vírus
HPV (Papiloma Vírus Humano) com o Câncer do Colo do Útero
 de minha autoria, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, pela internet a título
 de divulgação da produção científica gerada pela Universidade.

Picos-PI 16 de fevereiro de 2017.

Helena Keylla de Moura Barros
 Assinatura

Helena Keylla de Moura Barros
 Assinatura