

FACULDADE DA CIDADE DE MACEIÓ
CURSO DE ENFERMAGEM
COORDENAÇÃO DE ENFERMAGEM

EDVALDO BENEDITO LEANDRO

**CAMINHOS PARA COMBATER O PAPILOMA VÍRUS HUMANOS (HPV) EM
ADOLESCENTES E ADULTOS ATRAVÉS DA INFORMAÇÃO**

Maceió
2021

EDVALDO BENEDITO LEANDRO

**CAMINHOS PARA COMBATER O PAPILOMA VÍRUS HUMANOS (HPV) EM
ADOLESCENTES E ADULTOS ATRAVÉS DA INFORMAÇÃO**

Monografia apresentada por Edvaldo Benedito Leandro, estudante ao curso de Enfermagem da Faculdade da Cidade de Maceió – FACIMA como exigência à obtenção do título de bacharel em enfermagem, sob a orientação do Profa. Karla de Amorim Albuquerque de Mesquita.

Maceió
2021

L437c

Leandro, Edvaldo Benedito.

Caminhos para combater o papiloma vírus humanos (HPV) em adolescentes e adultos através da informação. Edvaldo Benedito Leandro. – Maceió: [s.n], 2021.

41 f.

Orientadora: Profa. Msc. Karla Amorim de Albuquerque Mesquita.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) – Faculdade da Cidade de Maceió - FACIMA, Maceió, 2021.

Bibliografia: 36 - 41.

1. Papiloma Vírus Humanos (HPV). 2. Prevenção – Doenças - Informação. 3. Adolescentes e Adultos. I. MESQUITA, Karla Amorim Albuquerque. Faculdade da Cidade de Maceió. Curso de Enfermagem. II. Título.

CDU 616-083

EDVALDO BENEDITO LEANDRO

**CAMINHOS PARA COMBATER O PAPILOMA VÍRUS HUMANOS (HPV) EM
ADOLESCENTES E ADULTOS ATRAVÉS DA INFORMAÇÃO**

Monografia apresentada ao CURSO DE ENFERMAGEM da Faculdade da Cidade de Maceió – FACIMA, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

COMISSÃO JULGADORA:

Profa. Karla de Amorim Albuquerque de Mesquita
Curso de Enfermagem
Presidente / Orientadora

Prof. Carlos Queiroz do Nascimento
Curso de Enfermagem
Examinador Externa

Profa. Larissa Tabosa Simplicio
Curso de Enfermagem
Examinadora Interno

Dedico este trabalho aos meus pais e familiares, pois sem eles jamais teria conseguido concluir com segurança e empenho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus familiares, amigos e professores que acreditaram em mim e deram-me forças para essa conquista tão esperada, que adquiri com muita garra e persistência, através de muito esforço e dedicação.

“Você nunca sabe que resultados virão das suas ações, mas se você não fizer nada,
não existirão resultados”. Mahatma Gandhi

“Não foi ele que passou, foi você que pegou”. Dr^a. Laura Lúcia

RESUMO

Este trabalho foi uma pesquisa qualitativa elaborada através de revisão de literatura, utilizando-se de revisões bibliográficas: MONTENEGRO (2017); REZENDE FILHO (2017), e MEIGS (2014), complementando como base de dados meios eletrônicos como: BVS, SCIELO, LILACS, BDNF, MEDLINE, e no site do Ministério da Saúde, através deles, foram selecionados 83 artigos relacionados ao tema abordado, dos quais 27 foram selecionados, por estarem mais adequados para o assunto específico: HPV (Papiloma Vírus Humano) na Adolescência. Foram utilizados como descritores Papillomaviridae; Prevenção de Doenças; Transmissão de Doença Infecciosa; Terapêutica; Diagnóstico. A pesquisa visa um esclarecimento entre o fato do HPV não ser tão conhecido entre a população que mais é acometida, que seriam adolescentes com vida sexual ativa e nível escolar baixo, o que os tornam susceptíveis a contrair a doença e conseqüentemente vir a sofrer com a patologia. Os indivíduos mais propícios ao contágio para este vírus estão desinformados? Favorecer informações necessárias é o objetivo desta pesquisa, promovendo um meio eficaz no combate à contaminação pelo Papiloma vírus Humano (HPV); e utilizando meios específicos com intuito de orientar sobre o contágio; esclarecer sobre prevenção à contaminação; e orientar sobre sinais e sintomas desta patologia. Com a falta de informação e prevenção, o vírus pode ser transmitido de pessoa para pessoa, elevando ao número de indivíduos contaminados, situação essa, um problema de saúde pública.

Palavras-chave: Papillomaviridae. Prevenção de Doenças. Transmissão de Doença Infecciosa. Terapêutica. Diagnóstico.

ABSTRACT

This work was a qualitative research elaborated through literature review, using bibliographical reviews: MONTENEGRO (2017); REZENDE FILHO (2017), and MEIGS (2014), complementing as data base the electronic media like BVS, SCIELO, LILACS, BDNF, MEDLINE, and the website Ministry of Health, through them, 83 articles related to the covered topic were approached, of which 27 were selected, because they are more suited to the specific subject: HPV (Human Papilloma Virus) in the adolescence. The descriptors used were Papillomaviridae; Prevention of Diseases; Transmission of Infectious Diseases; Therapy; Diagnosis. The research aims to clarify the fact that HPV is not so well known among the population that is most affected, who would be teenagers with active sex life and low school level, which make them susceptible to contracting the disease and consequently come to suffer from the pathology. Are the individuals most conducive to contagion for this virus uninformed? Favoring necessary information is the objective of this research, promoting an effective means in combating contamination by the Humam Papilloma Virus (HPV); and using specific means to guide on contagion; clarify on contamination prevention; and guide about signs and symptoms of this pathology. Whith the lack of information and prevention, the vírus can be transmitted from person to person, in creaising the number of infected individuals, a situation of this a public health problem.

Keywords: Papillomaviridae. Prevention of diseases. Infectious Disease Transmission. Therapy. Diagnosis.

LISTA DE FIGURAS

IMAGEM 1	Imagem Computadorizada do Vírus HPV	PAG. 22
IMAGEM 2	Câncer de Colo de útero e Infecção por HPV	PAG. 22
IMAGEM 3	Verrugas Genitais em órgão feminino	PAG. 31
IMAGEM 4	Verrugas Genitais em Órgão Masculino	PAG. 32

LISTA DE QUADRO

QUADRO 1	FATORES QUE FAVORECEM A PERSISTÊNCIA DA INFECÇÃO	PAG.27
----------	--	--------

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	Anticoncepcional Oral
apud	Junto a
BDENF	Base de Dados em Enfermagem
BVS	Biblioteca Virtual da Saúde
CCO	Colpocitologia Oncótica
CO ₂	Dióxido de Carbono
DNA	Ácido DESOXIRRIBONUCLEICO
et al.	et ali (e outros)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papiloma Vírus Humano
hr	alto risco
HSV	Herpes Vírus
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IST's	Infecções Sexualmente Transmissíveis
kb	kilobyte
kd	kilodalton
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LSIL	Lesões Intraepiteliais Escamosa de Baixo Grau
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica)
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
nm	nanômetro
PCR	Reação em Cadeia Polimerase
PV's	Papilomas Vírus
RNA	Ácido RIBONUCLEICO
SCIELO	Scientific Electronic Library Online (Biblioteca Eletrônica Científica Online)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
CAPÍTULO I	15
1 REVISÃO DE LITERATURA	15
CAPÍTULO II	18
2 HISTÓRIA DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)	18
CAPÍTULO III	20
3 FISIOPATOLOGIA	20
3.1 DIAGNÓSTICO	23
CAPÍTULO IV	26
4 IDENTIFICANDO E TRATANDO O HPV	26
4.1 FATORES QUE FAVORECEM O ACOMETIMENTO DO HPV	26
4.2 PREVENÇÃO	27
4.3 TRANSMISSÃO	29
4.4 SINAIS E SINTOMAS	30
4.5 TRATAMENTO	32
CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS:	35

INTRODUÇÃO

Este trabalho foi uma pesquisa qualitativa elaborada através de revisão de literatura, utilizando-se de revisões bibliográficas: MONTENEGRO (2017); REZENDE FILHO (2017), e MEIGS (2014), complementando como base de dados meios eletrônicos como: BVS, SCIELO, LILACS, BDNF, MEDLINE, e no site do Ministério da Saúde, através deles, foram selecionados 83 artigos relacionados ao tema abordado, dos quais 27 foram selecionados, por estarem mais adequados para o assunto específico: HPV (Papiloma Vírus Humano) na Adolescência.

O HPV é um vírus de DNA, já descrito em mais de 200 tipos. Aproximadamente 45 tipos infectam o epitélio do trato anogenital masculino e feminino. As Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST's) vêm se disseminando com o tempo e são consideradas um importante problema de saúde pública. Na lista das IST's, está o Papiloma Vírus Humano (HPV), que em função do seu alto poder de proliferação, tornou-se um grande desafio à saúde pública mundial.

Os vírus do papiloma humano (HPV) são sexualmente transmissíveis e são comuns em jovens. Geralmente eles são eliminados pelo sistema imunológico. No entanto, quando tipos de alto risco (hr) persistem, eles podem causar o desenvolvimento de células cervicais anormais, que são chamadas de pré-câncer cervical, se pelo menos dois terços da camada superficial do colo do útero forem afetados. O pré-câncer pode evoluir após vários anos, para câncer do colo do útero.

Essa patologia é facilmente transmitida na prática do sexo oral, genital, ou anal, com pessoas infectadas, muitas das mulheres que praticam sexo com indivíduos infectados desenvolvem verrugas.

Nem todo mundo que tem pré-câncer cervical desenvolve câncer de colo de útero, mas prever quem tem, é difícil. Existem vários tipos diferentes de hr HPV que podem causar pré-câncer cervical e câncer. HPV 16 e 18 são os tipos mais importantes de alto risco, pois causam cerca de 70% dos cânceres cervicais em todo o mundo.

A Enfermagem tem papel importante na prevenção da infecção do Papiloma Vírus Humano, identificando os fatores de risco, desenvolvendo ações de planejamento, controle e supervisão de programas de Educação e prevenção, assim

contribuindo para um diagnóstico precoce da doença. Mesmo sendo uma doença pouco comentada, a mesma ainda assim se torna fortemente incluída na lista das mais acometidas nas pessoas, ficando próxima do HIV, já que o HPV também é uma IST. Este trabalho foi dividido em Capítulo I: Revisão de Literatura; Capítulo II: História do HPV; Capítulo III: Fisiopatologia do HPV e no Capítulo IV: Fatores que Identificam e Tratam o HPV.

CAPÍTULO I

1 REVISÃO DE LITERATURA

Nas últimas três décadas tem-se testemunhado o aumento da detecção da infecção viral como discutida e incômoda forma de doenças de transmissão sexual. A infecção pelo HPV é particularmente importante devido a sua alta prevalência (FOCOCCIA; VERONESI, 1997).

O Papiloma Vírus Humano quando infecta a célula, pode acontecer à interação do seu genoma ao da célula hospedeira imatura, impossibilitando a diferenciação e maturação celular. A célula alterada contém o DNA viral, a infecção persistente por 10 a 20 anos permite o crescimento de modificações genéticas adicionais e progressão de lesões de baixo, moderado e alto grau para câncer invasor (ALVARENGA et al., 2000).

Com o avanço das técnicas de detecção molecular, o genoma do HPV tem sido identificado em células neoplásicas malignas. Assim, o HPV passou a ser associado a cânceres, principalmente com o carcinoma cervical. As evidências da associação destes vírus com neoplasias somadas a estudos epidemiológicos publicados recentemente permitiram estabelecer uma relação etiológica entre alguns tipos de HPV's e o carcinoma cervical. (Rivoire WA, Capp E, Corleta HE, Silva ISB, 2001).

Segundo Sharp (2002) o estilo de vida do vírus molda a estrutura da população viral através de características essenciais da vida do vírus, como infecciosidade, imunogenicidade, latência, taxa de transmissão, taxa de mutação, produtividade de vírion e duração da infecção.

Assim, como a maioria das infecções parece iniciar-se com a atividade sexual, a prevalência em faixas etárias mais jovens é maior e, com a resolução das infecções transitórias, a prevalência tende a cair em faixas etárias mais elevadas (FRANCO et al., 1999; BOSCH et al., 1995; MARRINSON et al., 1991 e MELKERT et al., 1993 apud RUSSOMANO, 2004).

A primeira meta-análise publicada na literatura sobre a transmissão vertical de HPV ao neonato demonstrou que o risco foi relativamente elevado (MEDEIROS et

al., 2005). Verifica-se que a transmissão perinatal de HPV ocorre, e que os neonatos apresentam um risco elevado de exposição ao HPV por parto normal em comparação à cesariana (RUFFIN et al., 2006).

Os papilomas vírus são vírus de DNA de fita dupla com cerca de 8.000 pares de bases, pequenos, não envelopados, icosaédrico com diâmetro de 52-55 nm. Esses vírus estão contidos em um capsídeo composto por 72 capsômeros pentaméricos. O capsídeo contém duas proteínas estruturais: L1 (55 kd, constitui 80% da proteína viral total) e L2 (70 kd) que são codificadas pelo vírus. As partículas virais podem ser expressas por L1, isoladamente ou em conjunto com L2 em mamíferos (HAGENSEE et al., 1993; KIRNBAUER et al. 1992) apud (OMS FRANÇA 2007 Pag. 48).

O HPV é um vírus de DNA, já descrito em mais de 200 tipos, agrupados pelo potencial oncogênico. Aproximadamente 45 tipos infectam o epitélio do trato anogenital masculino e feminino (FEDRIZZI, 2011). Anualmente em todo o mundo são diagnosticadas, aproximadamente, 490 mil mulheres portadoras e no Brasil em torno de 5 a 30% dos indivíduos infectados apresentam mais de um tipo de HPV (BRASIL, 2012). As doenças anogenitais relacionadas ao Papiloma Vírus Humano (HPV) são uma importante causa de morbimortalidade na população em geral.

Muitos tipos de vírus são transmitidos sexualmente e infectam a região anogenital. Tipos de baixo risco estão associados a verrugas, enquanto tipos de alto risco estão associados a precursores de câncer ou câncer do trato anogenital (colo do útero, vulva, vagina, pênis e ânus).

Os receptores de transplante de órgão sólido têm maior risco de complicações devido a infecções por HPV devido à imunossupressão ao longo da vida, [...] malignidade anogenital em pacientes transplantados (Meeuwis et al., 2012).

O desenvolvimento da infecção depende diretamente do tipo viral, da susceptibilidade do hospedeiro e da presença de cofatores que atuam de maneira sinérgica, trazendo como exemplo, o processo de gestação, infecções virais, fumo, e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (ANGELIM, 2013).

Há registros da existência de mais de 150 tipos de vírus que acometem o ser humano, dos quais 40 atingem a mucosa genital. Cerca de 12 tipos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59) são considerados de alto risco para malignidade,

sendo responsáveis por causar tumores, especialmente do câncer do colo do útero, pênis, vagina, vulva, ânus e orofaringe. Os tipos 16 e 18 são os mais prevalentes nas lesões predispostas ao desenvolvimento do câncer.

Em um panorama mundial, cerca de 70% dos casos estão associados a estes dois tipos de HPV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

BRASIL (2017) relata que para os tipos de vírus considerados de baixo risco, não estão evidenciadas as relações com o desenvolvimento de câncer. Os cânceres de boca e garganta também estão relacionados ao HPV, sendo três vezes mais incidentes no sexo masculino, são responsáveis por 400 mil casos, ocorrendo 230 mil mortes ao ano, no mundo.

CAPÍTULO II

2 HISTÓRIA DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)

No primeiro século da era Cristã, Martins, um historiador romano, referiu-se metaforicamente aos condilomas acuminados, as verrugas genitais. Naquela época as verrugas genitais eram bastante comuns e os médicos gregos e romanos foram os primeiros a observar a presença dessas lesões. O enfoque era dado à descrição dos sinais, dos sintomas e do tratamento das doenças, mas suas causas eram desconhecidas (FARIA, 2007).

Somente no final do século XIX foi registrada a natureza infecciosa das verrugas. Ao retornar da guerra, soldados que mantinham relações sexuais com mulheres nativas, com alta prevalência de condilomatose genital, infectaram suas esposas, diagnosticadas através de exames, a comprovação da presença de verrugas genitais (FOCACACCIA; VERONESI, 1997).

Joseph F. Payne, em 1891, publicou um artigo clássico: *On the contagiousness of common warts*¹, onde descreve o desenvolvimento, por auto inoculação, de verrugas em seu próprio polegar, depois de ter raspado a superfície de uma lesão verrucosa de uma criança. C. Licht e Gaston Variotem 1894, também demonstraram o caráter infeccioso daquelas lesões, provocando o aparecimento de verrugas em voluntários inoculados, experimentalmente, com macerados de tecido verrucoso (GARFIELD, 1988).

Quando se observa a história [...] verifica-se que esta foi associada a práticas homossexuais e registrada por poetas eróticos e satíricos, bem como em escritos médicos (BAFVERSTEDT, 1967 apud JACINTHO; ALMEIDA FILHO, 1994).

Segundo Garfield (1988) em 1933, Richard E. Shope, do Departamento de Patologia Animal e Vegetal, do Instituto Rockefeller para Pesquisa Médica, em Princeton, Nova Jersey, descobriu que os papilomas podiam ser transmitidos de coelhos selvagens, os rabo-de-algodão (*cottontail rabbits*), aos coelhos domésticos por meio de filtrados livres de células. Descobriu também que o agente causador

¹ Tradução: Sobre a contagiosidade das verrugas comuns.

desses tumores era um vírus, muito semelhante ao que produzia os papilomas em homens, em bois e em cachorros e o denominou de papiloma vírus.

As lesões de pele causadas pelo HPV são descritas desde a Grécia antiga. No ano de 1933, o papiloma vírus foi isolado e identificado como o possível agente etiológico causador de verrugas no tecido epitelial. Desde esta época, o HPV vem sendo considerado um agente infeccioso natural, responsável pelo desenvolvimento de verrugas no ser humano e em espécies de mamíferos.

Em 1935, Peyton Rous e J. W. Beard, do Instituto Rockefeller para Pesquisa Médica, em Nova Iorque, observaram que os papilomas de Shope, tumores epiteliais benignos de coelhos, causados por vírus, podiam tornar-se malignos, progredindo para carcinomas escamosos (Garfield, 1988). Segundo Carvalho et. al., (2007), a infecção pode manifestar-se nas formas clínica, subclínica e latente. Sabe-se que, as células normais cultivadas, quando submetidas a tratamento com carcinogênicos químicos, irradiação ou certos vírus, podem modificar sua estrutura e suas propriedades de crescimento. Os vírus, quando associados a substâncias químicas e radiação parecem ser as causas de câncer (CARDOSO, 2012).

Durante a década de 80, estudos sugeriam que infecções subclínicas cervicais estariam associadas com paciente jovem, múltiplos parceiros, gravidez e história anterior de verrugas genitais. No entanto, outras variáveis podem influenciar no risco de adquirir infecção pelo HPV, como paridade, uso de anticoncepcionais orais e tabagismo (OKADA; GONÇALVES; GERALDO, 2000).

A ação carcinogênica viral associa-se a alterações genéticas nos processos de controle do ciclo celular e da diferenciação celular. Nas células cancerosas, o controle genético é falho e elas se reproduzem descontroladamente, formando um tumor, ao contrário das células normais que em seu processo natural se replicam, diferenciam-se em diversos tipos e então morrem (NOVAES et. al., 2002). À medida que diferentes tipos de HPV foram sendo descobertos receberam números sequenciais. Os tipos variam quanto ao tropismo celular, associação às diferentes lesões e potencial oncogênico (CARVALHO, 2009).

CAPÍTULO III

3 FISIOPATOLOGIA

Papiloma Vírus Humano (HPV) é o causador do condiloma acuminado (do grego Kondilis = tumor redondo, e do latim acuminare = tornar pontuado), também conhecido como crista de galo ou verruga venérea. Os Papiloma Vírus Humano pertencem à família Papillomaviridae e apresentam considerável tropismo pelo tecido epitelial e mucoso (CASTRO et al., 2004).

Para Bzhalava et al. (2015) PV's são vírus de DNA de fita dupla, com um genoma circular de cerca de 8 kb. Mais de 300 PV's foram descritos e acima de 200 deles foram recuperados de seres humanos.

O vírus tem aproximadamente 55 nm de diâmetro e é formado por um capsídeo de simetria icosaédrico de 72 capsômeros. O genoma do Papilomavírus Humano é constituído um DNA (desoxirribonucleico) de dupla hélice circular de aproximadamente 8000 pares de bases e a análise da sequência de nucleotídeos é à base do método de classificação dos vários subtipos virais. (FARIA, 2007). De acordo com Jacyntho e Almeida Filho (1994), o papiloma vírus humano apresenta capsídeo proteico icosaédrico (sem envelope lipoprotéico) mais largo e única molécula de DNA circular duplo e seus cromossomos são mais largos.

O Papiloma Vírus Humano é um organismo intracelular obrigatório que afeta células metabolicamente ativas para se estabelecer no epitélio. Após a exposição ao vírus, iniciam-se os eventos do ciclo viral, juntamente com a atividade específica coordenada por fatores que regulam a resposta imune do hospedeiro, este ciclo depende da diferenciação das células do epitélio infectado (IGANSI, 2005).

O ciclo biológico deste vírus na pele ou nas mucosas tem início quando as partículas virais penetram nas células da camada profunda, que são as células menos diferenciadas do epitélio escamoso, e que ainda têm atividade mitótica. À medida que se dividem as células basais migram em direção a superfície e tornam-se diferenciadas. O DNA viral é distribuído entre as duas células filhas, sendo que uma delas inicia o processo de diferenciação e maturação, enquanto a outra permanece na camada basal, como reservatório do DNA viral (CARVALHO, 2004).

O câncer decorrente da doença papilomatosa de colo uterino apresenta um alto índice de mortalidade. Significa sério problema na saúde pública mundial, pois o HPV apresenta altas taxas de incidência e prevalência, o que implica em custos financeiros e sociais vultosos, tanto na prevenção quanto no tratamento clínico de paciente em todo o estágio da doença (NOVAES, 2005).

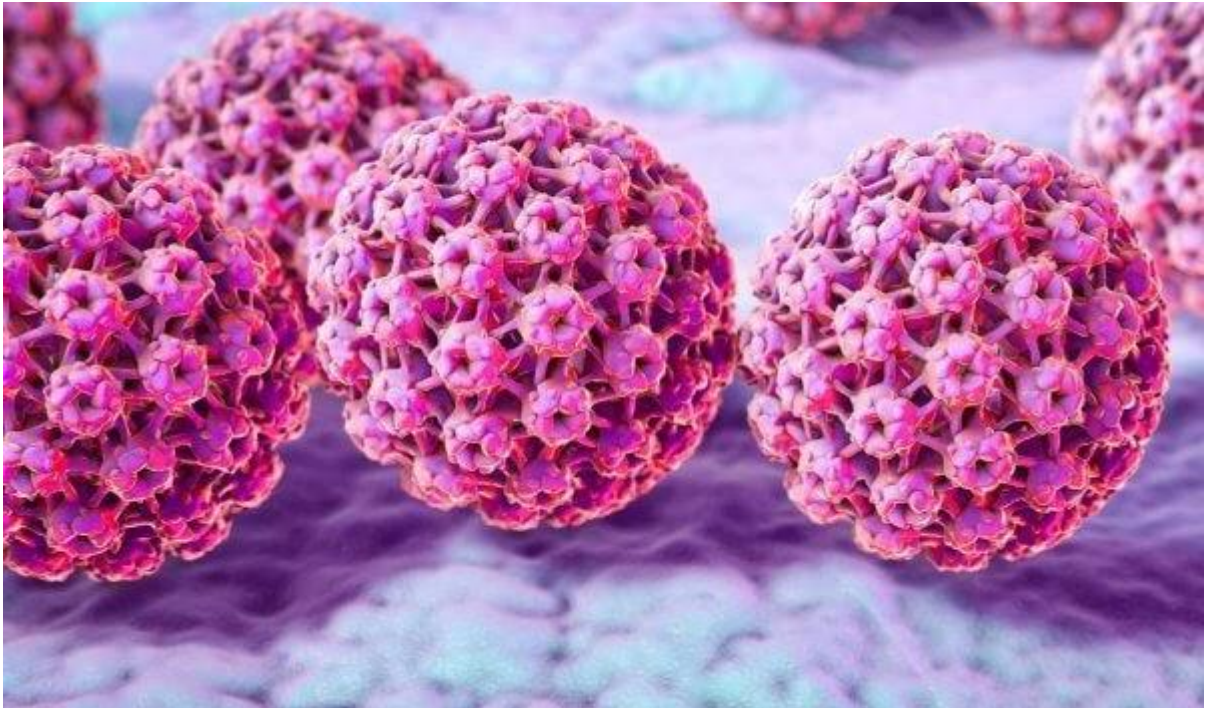
Segundo Cardoso (2012), os métodos diagnósticos precisos, com a PCR (Reação em Cadeia Polimerase), aplicados e, em situações especiais, principalmente em casos de discordância entre outros métodos diagnósticos, proporcionarão resultados que melhor se aplicam as políticas de saúde pública, visando diminuir a mortalidade provocada pelo HPV.

Segundo INCA (2003), o vírus do Papiloma (HPV) e o Herpes Vírus tipo II (HSV) têm papel indispensável no desenvolvimento da displasia das células cervicais e na sua modificação em células cancerosas. O vírus do papiloma humano (HPV) está presente em 99% dos casos de câncer de colo do útero. Além da infecção pelo Papiloma Vírus Humana (HPV), existem outros fatores que também colaboram para desenvolver o câncer de colo do útero, tais como multiplicidade de parceiros, infecção pelo HIV, idade prematura de início da vida sexual e o tabagismo (INCA 2003).

O resultado do vírus ao genoma celular é a imortalização das células, entende-se que estas células adquirem a capacidade de reprodução contínua e quantidade de vezes teoricamente indeterminadas (NOVAES et al., 2002). De acordo com Cardoso (2012), utilizando as técnicas de mensuração viral fica confirmado que determinados tipos de HPV são o centro do desenvolvimento do câncer cervical e seus precursores.

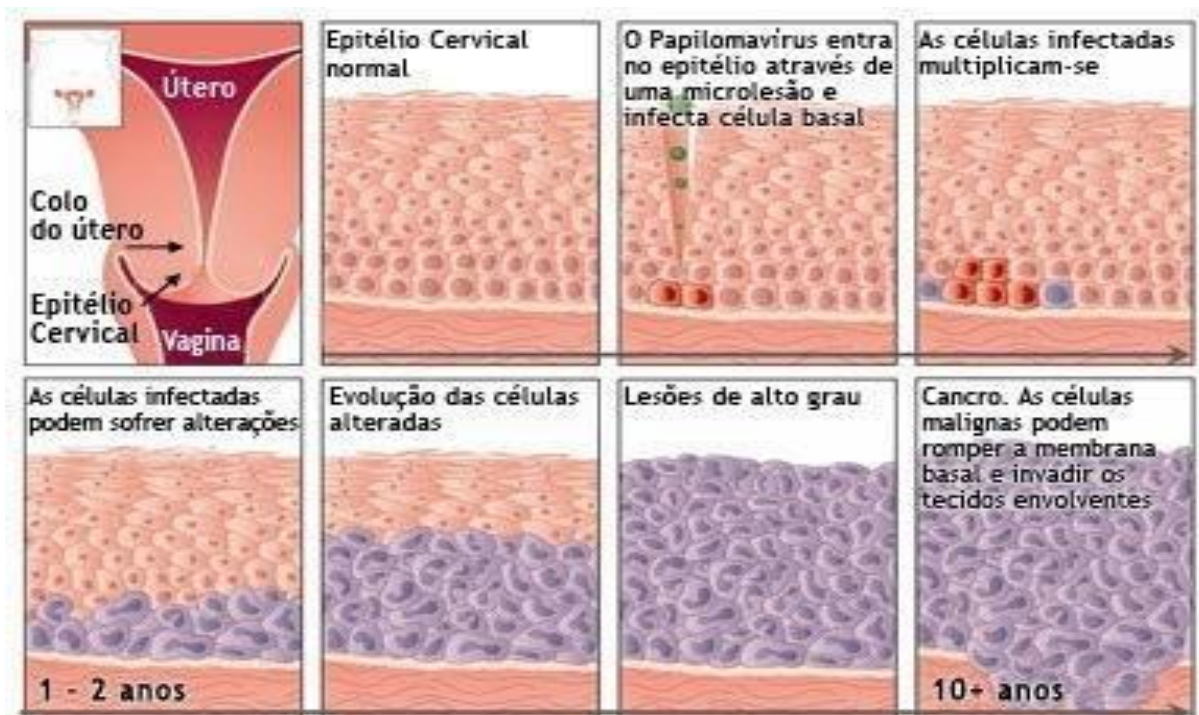
O HPV dos tipos 6 e 11 causam condilomas que atingem a pele anogenital e a parte inferior da vagina, onde nessas regiões são detectadas lesões intraepiteliais escamosa de baixo grau (LSIL), estes tipos são considerados de risco reduzido já que estão envolvidos em lesões benignas. Já os tipos 16, 18, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70 são intensamente relacionados com carcinomas intraepitelial cervical e são considerados de risco elevado com prevalência maior em cânceres anogenitais (OLIVEIRA et al., 2003).

IMAGEM 1 Imagem Computadorizada do Vírus HPV



FONTE: <https://clinicadafamiliadf.com.br>

IMAGEM 2 Câncer de Colo de útero e Infecção por HPV



FONTE: <https://abcdamedicina.com.br>

3.1 DIAGNÓSTICO

Uma escuta de qualidade favorece amplamente uma busca de quesitos que podem desvendar uma doença, nesse caso se dá através de solicitação de colpocitologia oncótica cervical (CCO), ofertando promoção em saúde, com o intuito de verificação prévia para diversas patologias incluindo o HPV. Alvarenga et al. (2000) descrevem vários métodos de diagnóstico para a infecção por Papiloma Vírus Humano. A biologia molecular está sendo utilizada para detecção dos diferentes tipos de HPV em lesões subclínicas e até em estados latentes da infecção desde o diagnóstico.

O exame de Papanicolau é de extrema utilidade para a diminuição da morbimortalidade feminina por câncer colo do útero. É um exame de baixo custo, fácil de ser aplicado, sem nenhum ônus ou prejuízo para a paciente. O câncer de colo invasivo é precedido por uma série de modificações no epitélio original, que constituem as lesões pré-malignas. As técnicas de citologia, auxiliadas pela colposcopia, contribuem para o tratamento (...), com conseqüente queda da taxa de cânceres invasivos (Gompel e Koss, 1997; Pinho e Mattos, 2002).

A característica macroscópica da doença pode permitir diagnóstico clínico quando se encontram lesões papilares, que podem se coalescer formando grandes tumores vegetantes. No diagnóstico microscópico dessas lesões, pode se encontrar lesões com bordas definidas, constituída por epitélio escamoso. Outras vezes, encontram-se células epiteliais de citoplasma volumoso claro e núcleos irregulares, morfologicamente induzidas pelo HPV. O diagnóstico exato é dado pela presença do vírus nos tecidos, por meio de técnicas especiais (FOX, 2006).

A observação das verrugas genitais a olho nu é o método mais simples de detecção da infecção genital pelo HPV. Além do exame clínico a doença papilomatosa pode ser diagnosticada pelos métodos como colposcopia, citologia, histopatologia, Biópsia, Imuno-histoquímica, imuno-citoquímica e biologia molecular, hibridização in situ, reação em cadeia de Polimerase e Captura hídrica.

Segundo Igansi e Novaes (2005), a colposcopia consiste na análise do trato genital feminino por ampliação de imagem por aparelho (colposcópico) com aumento de cerca de cinco a trinta vezes o seu tamanho natural, para avaliação visual e reconhecimento das áreas normais e das acometidas pelo Papiloma Vírus Humano.

Para ressaltar as lesões utilizam-se substâncias como o ácido acético 5% corante Schiller (a base de iodo iodetado), filtros de cores verdes e outros recursos nas áreas. Observam-se áreas não coradas, acetobranças onde houve anormalidades histológicas no epitélio, devido à precipitação de proteínas. Pode-se observar ainda aspecto de mosaico, vasos atípicos e outras alterações. É importante ressaltar que a colposcopia não estabelece diagnóstico preciso. É preciso o estabelecimento da correlação de diagnósticos colposcópicos com a Biópsia.

A citologia foi introduzida na década de 1950, como método primário de diagnóstico preventivo, pois, até hoje é o mais apropriado para “screening” (rastreamento para diagnóstico em grandes populações). Sendo ainda o método mais utilizado para o rastreamento do Papiloma Vírus Humano em mulheres, tendo em vista a sua grande abrangência, custo benefício e eficácia (O’MEARA, 2002).

Quando ocorre a infecção por Papiloma Vírus Humano as células infectadas exibem alterações variadas, as mudanças podem ser observadas pelo esfregaço celular que são fixados em lâminas e posteriormente corados e Biópsia (IGANSI, 2005).

Nos estágios evolutivos da lesão pode ser observado o coilocitose que é a presença de grandes vacúolos perinucleares, disqueratose que significa queratinização alterada de células epidérmicas isoladas, discariose que são núcleos gigantes em células com dois ou múltiplos núcleos, alterações nucleares e bordas citoplasmáticas irregulares (IGANSI, 2005).

A histopatologia é a técnica de análise de tecidos orgânicos. Este método não identifica o vírus, ele apenas observa as alterações patológicas, características da infecção pelo vírus, semelhantes às descritas acima, observadas na citologia. Geralmente são utilizadas colorações com os corantes hematoxilina e eosina. O material é preparado em lâminas de vidro, coberta com lamínulas, fixada em bálsamo e observada em microscópio ótico (NOVAES, 2005). Além de auxiliar no diagnóstico de infecções pelo vírus Papiloma Vírus Humano, a histopatologia é capaz de graduar as lesões, orientando sobre sua capacidade de evolução para neoplasia (SOUZA et al., 2001).

Biópsia é a retirada de um pequeno fragmento de tecidos para análise (NOVAES, 2005). De acordo com Cardoso (2012), a análise histológica do material

colhido durante a biópsia de colo está diretamente ligada à doença e a presença ou ausência do vírus. É importante a verificação da caracterização da presença de células carcinomatosas e a verificação da integridade da membrana basal.

De acordo com Polak (2003), imunohistoquímica é o conjunto de metodologias em que se utilizam anticorpos como reagentes específicos capazes de identificar e estabelecer ligação com constituintes tecidulares que funcionam como antigénios. Esta ligação permite situar e identificar a presença de variadas substâncias nas células e tecidos por intermédio da cor que é associada aos complexos antigénio-anticorpo formados. Mesmo em material com inclusão de parafina, preparo citológico, fixação em formol, inclusão de parafina e que tenha sido congelado, o exame pode ser feito (NOVAES, 2005).

Apresenta alta especificidade, porém detecta os vírus na sua forma epissomal, predominante nas lesões de baixo grau. Todavia, a sensibilidade diminui no caso de incorporação do genoma viral à célula hospedeira, como ocorre nas lesões de alto grau e dos carcinomas epidermóides invasores (câncer), este método pode apresentar falso negativo (IGANSI, 2005). As técnicas de biologia molecular, detectando diretamente o DNA/RNA de diversos agentes infecciosos, apresentam alta acurácia, permitindo diagnóstico seguro e conduta terapêutica efetiva (CARVALHO, 2000).

CAPÍTULO IV

4 IDENTIFICANDO E TRATANDO O HPV

4.1 FATORES QUE FAVORECEM O ACOMETIMENTO DO HPV

Múltiplos fatores dificultam a avaliação correta do diagnóstico do Papiloma Vírus Humano. A infecção pelo vírus pode ser encontrada em fase latente, fase reprodutiva do vírus ou fase transformante do genoma do hospedeiro (FARIA, 2007).

Nygard et al (2002), relata que na infecção latente, o vírus mantém o seu genoma com um baixo número de cópias sob forma episomal nas células da camada proliferativa, principalmente em células de reserva presentes em áreas de metaplasia.

Infecção produtiva, principalmente caracterizada como lesão intraepitelial escamosa de baixo grau na citopatologia e neoplasia intraepitelial de grau 1 (NIC 1) na histopatologia, a replicação viral e a produção de vírions são fortemente acopladas ao programa de diferenciação do epitélio, conseqüentemente as anormalidades serão observadas em células maduras. As alterações são caracterizadas citologicamente como multinucleação, hipercromasia, contorno irregular da membrana nuclear, halos perinucleares e principalmente, o efeito citopático do HPV, os coilócitos² (FAHEY et al. 1995).

Nas infecções transformantes, geralmente caracterizadas como lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (High Grade Squamous Intraepithelial Lesion- HSIL), na citologia e NIC 2 e NIC 3 na histopatologia, há considerável aumento na expressão das proteínas E6 e E7, resultando em instabilidade genética (BC CANCER AGENCY, 2009).

Existem diversos fatores que são associados e podem estimular a progressão da infecção pelo vírus.

² Coilócitos são células epiteliais que contêm um núcleo acêntrico, hipercromático e moderadamente aumentado, que é deslocado por um grande vacúolo perinuclear. HAJDU SI, 2006.

QUADRO 1 – FATORES QUE FAVORECEM A PERSISTÊNCIA DA INFECÇÃO.

FATORES	AUTORES QUE RELATAM SOBRE ESSES FATORES
Idade	A faixa etária de maior incidência pela aquisição da infecção é entre 20 e 40 anos, pois ocorre neste período o pico da atividade sexual (QUEIROZ, 2007).
Atividade sexual	Este fator é julgado como de risco por ter uma associação entre a idade do início da atividade sexual, multiplicidade de parceiros sexuais e maior prevalência de infecção pelo vírus HPV (PEREYRA, 2003).
Tabagismo	O tabagismo por ter poder bastante em reduzir a quantidade e a ação das células de Langherans, essas que são responsáveis pela ativação da imunidade celular local contra o HPV (NOVAES et al., 2002).
Imunossupressão	São diversos fatores que levam à eliminação ou extinção da imunidade celular, tais como, indivíduos com imunodeficiências inatas ou adquiridas como HIV, o uso das drogas citotóxicas em transplantados, na existência desses fatores se aumenta a capacidade do vírus de manter-se no indivíduo. Pacientes que possuem tais fatores observam-se quadros de condilomatose genital floridos, e constante de difícil controle e tratamento (PEREYRA, 2003).
Anticoncepcional oral (ACO)	Literaturas comprovam que o anticoncepcional oral é um fator de risco para a infecção por HPV. Entende-se que os fatores hormonais influenciam a transcrição do genoma do HPV (NOVAES, 2005).
Infecções genitais sexualmente transmitidas ou não	Mulheres com infecção genital, sendo elas transmitidas sexualmente ou não, há uma maior incidência de HPV, certamente, por haver o aumento de secreção vaginal, que predisporia o surgimento de condilomas (QUEIROZ, 2007).

Fonte: Elaborada pelo Autor.

4.2 PREVENÇÃO

As atividades de prevenção devem ser desenvolvidas aproveitando as oportunidades que os indivíduos comparecem nas Unidades de Saúde. Realizados através de exames: anoscopia, peniscopia, captura híbrida, colposcopia ou exame de sangue, em gestantes o diagnóstico do carcinoma do colo uterino é frequente, de tal forma que cabe ao médico ou enfermeiro indicar a coleta de Colpocitologia Oncótica (CCO) e realizar esse exame logo nas primeiras consultas do pré-natal, no

qual a mulher está presente e continuará nos próximos meses, facilitando o tratamento quando necessário.

A infecção anogenital pelo Papiloma Vírus Humano acontece por contato sexual, sendo o uso de preservativos indicado para a prevenção (CONSELHO, 2006). A vacinação contra o HPV é o meio mais eficaz de combate à doença, também podem ser realizados tratamentos cirúrgicos (eletrocauterização) e químicos (ácido tricloroacético).

Segundo Cardoso (2012), a vacina anti HPV constitui uma das maiores conquistas já conseguidas na luta contra o câncer, (...) foi aprovada a liberação da vacina contra o HPV para ser aplicado em mulheres entre 9 e 26 anos de idade e que nunca tiveram contato com o HPV. (...) a proteção das mulheres que receberam as doses foi de 100%.

Há evidências de alta certeza de que a vacina contra o HPV protege contra o pré-câncer cervical em meninas, adolescentes e mulheres que são vacinadas entre 15 e 26 anos de idade. A proteção é mais baixa quando uma parte da população já está infectada pelo HPV. É necessário um acompanhamento a longo prazo para avaliar o impacto no câncer do colo do útero. As vacinas não aumentam o risco de eventos adversos graves, aborto espontâneo ou interrupção da gravidez. Existem dados limitados de ensaios sobre o efeito de vacinas em mortes, natimortos e bebês nascidos com malformações.

A pré-adolescência e a adolescência são as melhores fases da vida para o uso da vacina contra o HPV, prevenindo infecções persistentes e verrugas anogenitais, que geralmente iniciam na idade adulta jovem, e prevenir o câncer cervical, vaginal, vulvar e anal, que ocorrem mais tardiamente (Alvarenga, 2006).

Os efeitos das vacinas contra o HPV no risco de pré-câncer diferem por faixa etária. Nas mulheres mais jovens, as vacinas contra o HPV reduzem o risco de pré-câncer associado ao HPV16 / 18 de 113 para 6 / 10.000 mulheres (alta certeza). As vacinas contra o HPV diminuem o número de mulheres com qualquer pré-câncer de 231 para 95 / 10.000 (alta certeza). Em mulheres com mais de 25 anos, as vacinas reduzem o número de pré-câncer associado ao HPV16 / 18 de 45 para 14 / 10.000 (certeza moderada).

Em mulheres mais velhas, vacinadas entre 25 e 45 anos de idade, os efeitos da vacina contra o HPV no pré-câncer são menores, o que pode ser devido à exposição prévia ao HPV. O risco de pré-câncer associado ao HPV16 / 18 é provavelmente reduzido de 145 / 10.000 em mulheres não vacinadas para 107 / 10.000 mulheres após a vacinação contra o HPV (certeza moderada). O risco de qualquer pré-câncer é provavelmente semelhante entre mulheres não vacinadas e vacinadas (343 versus 356 / 10.000, certeza moderada).

Segundo Araújo et al., (2013), inicialmente, as vacinas nas formas bivalente (bHPV -Cervarix®) e quadrivalente (qHPV - Gardasil®) foram desenvolvidas para a prevenção da infecção pelo HPV, sendo ambas licenciadas e comercializadas no Brasil. A vacina bivalente foi aprovada em 2009 pelo Food and Drug Administration (FDA), agência regulatória americana, garantindo proteção contra os tipos virais 16 e 18, enquanto a quadrivalente foi aprovada pelo FDA em 2006 e previne infecção dos tipos 6, 11, 16 e 18. Essas duas vacinas já foram utilizadas com sucesso (LOPALCO, 2017).

Ambas protegem contra os sorotipos específicos e impedem o surgimento de neoplasias intraepiteliais de alto grau por pelo menos cinco anos após a administração (NADAL, 2006). Mais recentemente, em dezembro de 2014, o FDA aprovou uma terceira vacina desenvolvida a partir da quadrivalente, a nonavalente (9vHPV – Gardasil-9®), que incorpora proteção contra os tipos de HPV 31, 33, 45, 52 e 58 (LOPALCO, 2017).

A ANVISA indica a vacina quadrivalente para mulheres e homens entre 9 e 26 anos de idade. Para garantir a eficácia máxima, a vacina quadrivalente deve ser preferencialmente utilizada em mulheres que não iniciaram a atividade sexual por ainda não terem contato com o HPV (NADAL, 2006).

As mulheres são mais suscetíveis às doenças sexualmente transmissíveis, devido a fatores sociais e biológicos. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres, tendo, no entanto, 100% de chances de ser curado se diagnosticado e tratado precocemente (INCA, 2003).

A enfermidade adquire grande importância por sua grave evolução e acometimento de crianças e adolescentes, apresentando morbidade com sérias complicações e expressiva redução da qualidade de vida, por causa das muitas

excisões cirúrgicas e traqueostomias necessárias, com prognóstico desfavorável, que inclui o óbito (ROMBALDI et al., 2009).

4.3 TRANSMISSÃO

Essa patologia é facilmente transmitida na prática do sexo oral, genital, ou anal, com pessoas infectadas, onde quase dois terços das mulheres que praticam sexo com indivíduos infectados desenvolvem verrugas (...) (BURCHELL et al., 2006).

De acordo com Carvalho (2004) este vírus é transmitido principalmente pelo contato sexual ou íntimo, sendo possível também o contágio por meio de roupa contaminada ou assento sanitário. A evidência da transmissão vertical ocorre presumivelmente durante a passagem do feto através do canal do parto infectado (ROMBALDI et al., 2009).

Quando o feto é contaminado, os HPV's estimulam a proliferação nas vias aéreas superiores, acometendo as regiões laríngea e respiratória (KUI et al., 2003). Um fator preocupante é a disseminação do vírus pela árvore traqueobronquial, evoluindo para papilomatose³ pulmonar, resultando em infecção incontrolável e fatal (MEDEIROS et al., 2005). Durante a passagem do feto pelo canal de parto, a mãe infectada pode transmitir o HPV ao seu filho, que vai desenvolver a forma respiratória juvenil da papilomatose (IMMUNITY, 2004).

Verifica-se que a transmissão perinatal de HPV ocorre, e que os neonatos apresentam um risco elevado de exposição ao HPV por parto normal em comparação à cesariana (RUFFIN et al., 2006). A transmissão vertical de HPV [...] é particularmente importante na infecção do recém-nascido (REIS et al., 2010; ROMBALDI et al., 2009; ROMBALDI et al., 2008; GHARIZADEH et al., 2003; SILVA et al., 2003).

Quanto ao tipo viral, dados da literatura demonstram que os tipos virais mais comuns associados à infecção anogenital apresentam um percentual de 70% de gestantes, sendo que os HPV's 6/11 apresentam a prevalência de 18% e o tipo 16

³ A papilomatose laríngea juvenil é uma doença que acomete crianças e provoca alterações respiratórias graves que se caracterizam por quadros de dispnéia e obstrução glótica, levando o paciente a tratamentos cirúrgicos de urgência, às vezes com traqueostomias que deixam sequelas definitivas nestas crianças. Conejo PR, Puerto MJM, Soto AM, Martinez AM, Sanz MAV, 2001.

com 13% (GAJEWSKA et al., 2006). A primeira meta-análise publicada na literatura sobre a transmissão vertical de HPV ao neonato demonstrou que o risco é relativo (...) (MEDEIROS et al., 2005).

4.4 SINAIS E SINTOMAS

Na maioria dos casos, assintomáticos, e os que se manifestam podem aparecer verrugas na maioria em região genital, ânus e boca, também podendo acometer outras partes do corpo. Na maioria das vezes não causa sintomas, mas a mulher pode sentir leve prurido, dor na relação sexual, ou corrimento vaginal. O Papiloma Vírus Humano pode ficar instalado no corpo por muito tempo sem se manifestar, entrando em ação em determinadas situações como a imunodepressão fisiológica como ocorre na gravidez e em situação patogênica como no HIV (CARVALHO, 2004).

“As lesões geralmente se apresentam na forma de verruga comum, verruga genital ou condiloma, popularmente conhecida como ‘crista de galo’. Apesar de serem assintomáticas, na maioria das vezes, podem incluir prurido, hiperemia variável e descamação local” (ABREU et al., 2018, pág. 870).

É importante evidenciar que no homem, o HPV representa um fator de risco relevante para o desenvolvimento de câncer de pênis, e independente do gênero também está relacionado a outros tipos de neoplasias benignas e outras malignas (anais, vulvares, em orofaringe, brônquios, laringe, cutâneas e vaginais). Tanto a infecção contínua quanto a elevada carga de tipos virais de alto risco são fatores que propiciam a ocorrência de tumorações (NAKAGAWA et al., 2010).

A manifestação clínica associada ao HPV é o condiloma acuminado (excrescência papilar única ou múltipla) (CAMPION et al., 1996). O período de incubação do HPV varia de 2 meses até cerca de 8 meses, com média de 3 meses. Em alguns casos, o período de latência pode chegar a anos ou indefinidamente (NAUD et al., 2000).

IMAGEM 3: Verrugas Genitais em órgão feminino



FONTE: <https://maismaismedicina.com>

IMAGEM 4: Verrugas Genitais em Órgão Masculino



FONTE: <https://blog.maxieduca.com.br>

4.5 TRATAMENTO

Fatores que podem influenciar a escolha do tratamento são: o tamanho, número e local da lesão, além de sua morfologia e preferência do/a usuário/a, custos, disponibilidade de recursos, conveniência, efeitos adversos e a experiência do profissional de saúde. Sempre que necessário, a mulher deverá ser encaminhada à Unidade de Referência (BRASIL, 2006).

Conforme Silva (2004), o tratamento do condiloma acuminado é feito com aplicação tópica de agentes químicos, através de destruição física por laser de dióxido de carbono (CO₂); pela crioterapia, através de nitrogênio líquido pela eletrocauterização e por cirurgia local. Autores como Lapin et al., (2000), sugerem que lesões cervicais HPV induzidas de baixo grau não necessitam de propeidêutica e tratamentos agressivos e orienta repetir a coleta em 6 meses. Já as mulheres com HPV de alto risco deveriam ser adequadamente tratadas pelo risco de transformação para lesão cancerosa invasiva.

Alvarenga et al., (2000), registram a urgente necessidade de tratar o parceiro sexual das mulheres, vez que, quando este é acometido pelo HPV, se constitui em fonte de transmissão, de recidivas ou de resistência ao tratamento. Já Nicolau (2003), relata que em relação ao parceiro, para o casal constituído, ainda não está claro quando investigar ou tratar a doença, especialmente quando subclínica. As evidências demonstram que a história natural da doença parece ter seu curso independente em cada um dos parceiros e não há risco de reinfecção.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa buscou esclarecer e orientar na prevenção do Papiloma Vírus Humano (HPV), uma enfermidade que ocasiona diversos males, os quais poderiam ser evitados se ocorresse uma prevenção com qualidade, um diagnóstico prévio e um tratamento eficaz, conduzindo um acometimento considerável dessa doença, que erroneamente é pouco disponibilizada de informação.

Altas taxas de morbimortalidade associadas à infecção pelo HPV são apresentadas há vários anos. O vírus acomete diversos sítios anatômicos e é responsável por várias lesões benignas e malignas. Entre as principais lesões causadas pela infecção com HPV está o câncer de colo do útero, que acomete um quantitativo significativo de adolescentes e mulheres adultas no mundo inteiro, com maior prevalência para os países em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS:

- ABREU, M.N.S. et al. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, Belo Horizonte, p. 849-860, Março de 2018. DOI: 10.1590/1413-81232018233.00102016.
- ALVARENGA, G. C. et al. **Papilomavírus humano e carcinogênese no colo do útero**. DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis, v. 12, n. 1, p. 28-38, 2000.
- ANGELIM, J. L. C. **O vírus HPV e o câncer do colo do útero**. 31 f. Monografia (Especialização em Citologia Clínica) – Universidade Paulista, Recife, 2013.
- BC Cancer Agency. Cervical Câncer Screening Program. 2009 Annual report [Internet]. Vancouver: Cervical Câncer Screening Program; 2010 [cited 2011 Dec 5]. 30 p. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/A6E3D1EC-93C4-4B66-A7E8-025721184B2/44207/2009CCSP_Annual_ReportFINALFeb1910.pdf
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília Ministério da Saúde, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, p. 444. 2012.
- BURCHELL, N. A. et al. **Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine**, v. 24, n. 3, p. 52-61, 2006.
- BZHALAVA, D.; EKLUND, C.; DILLNER, J. 2015. Padronização internacional e classificação dos tipos de papilomavírus humano. *Virologia* 476: 341-344.
- CAMPION, M.J; GREENBERG, M.D.; KAZAMEL, T.I.G. Manifestações clínicas e história natural das infecções pelo papilomavírus humano. In: Lorincz AT, Reid R (ed.) Papilomavírus humano II. Obstetginecolam norte. Rio de Janeiro, interlivros, 1996.
- CARDOSO, Eugênia Márcia Moreira. **Aspectos Históricos, Fisiopatológicos E Preventivos da Infecção por Papilomavírus Humano-HPV**. 2012. 44 f. Tese (Doutorado) - Curso de Especialista. Universidade Federal de Minas Gerais, Araçuaí - Minas Gerais, 2012.
- CARVALHO, A. L. S. et al. Sentimentos vivenciados por mulheres submetidas a tratamento para papillomavirus humano. Escola Anna Nery Revista Enfermagem, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 248-253, 2007.
- CARVALHO J. J. M. **Manual prático do HPV: Papillomavirus Humano**. São Paulo: Instituto Garnet;2004.
- CARVALHO, Nara de Oliveira. **Comparação dos métodos de tipagem do HPV por meio de amplificação por PCR usando-se iniciadores tipo-específicos e por**

sequenciamento direto do produto amplificado (Dissertação de mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. Belo Horizonte: 2009.

CARVALHO, J.J. M; OYAKAWA, N. **I Congresso Brasileiro de HPV – Papilomavírus Humano**. 1a edição. São Paulo: BG Cultural, 2000.

CASTRO, Therezita Peixoto Patury Galvão et al. **Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe**. Tese (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2004.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Papilomavírus Humano (HPV): diagnóstico e tratamento**. Ética Revista, Brasília, 2002.

FAHEY MT, IRWIG L & MACASKILL P. **Meta-analysis of Pap test accuracy**. Am J Epidemiol 1995; 141: 680 e 689.

FARIA I.M.: **Estudo comparativo entre a colpocitologia e a reação em cadeia de Polimerase para o diagnóstico do papilomavírus humano no colo uterino de mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana**. (Dissertação de Mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.

FEDRIZZI EN. **Epidemiologia da infecção genital pelo HPV**. Rev. Bras. Pat Trato Gen Inf 2011; 1(1):3-8.

FOCACCIA, R.; VERONESI, R. **Tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1997.

FOX, P.A. **Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia**. Curr Opin Infect Dis, v.19, n.1: p.62-6, Feb 2006.

GAJEWSKA, M. et al. The occurrence of genital types of human papillomavirus in normal pregnancy and in pregnant renal transplant recipients. Neuro Endocrinology Letters, v. 27, p.29-534, 2006.

GARFIELD, E. All sorts of warts – **Separating facts from fiction**. Current contents, 9: 3-11, 1998.

GOMPEL, C.; Koss, L. 1997. Citologia do Aparelho Genital Feminino p.39 - 48. In: GOMPEL, C.; Koss, L. (Eds.). **Citologia Ginecológica e suas Base Anatomoclínicas**. Manole, São Paulo, São Paulo.

HAGENSEE, M. E., YAEGASHI, N., GALLOWAY, D. A. Self-assembly of human papillomavirus type 1 capsids by expression of the L1 protein alone or by coexpression of the L1 and L2 capsid proteins. **The Journal of Virology**, v.67, p.315-322, 1993.

Hajdu SI. **Uma nota da história: a ligação entre os coilócitos e os papilomavírus humanos**. Ann Clin Lab Sei. 2006; **36** : 485-487

IGANSI, C. N **Prevalência de papilomavírus humano (HPV) e Chlamydia Trachomatis (CT) e sua associação com lesões cervicais em uma amostra de mulheres assintomáticas de Porto Alegre, Brasil** (Dissertação de mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Epidemiologia, 2005.

IMMUNITY: Clínica Especializada em Vacinações. HPV: **doença sexualmente transmissível**. Disponível em: <<http://www.imunity.com.br/hpv.htm>>. Acesso em: 28 jul. 2004.

INCA. **Fatores de risco em Câncer do colo uterino**. 2003. [citado 2005 jan. 05]. Disponível em: www.inca.gov.br/ca/utero.

JACYNTHO, C.; ALMEIDA FILHO, G. **HPV: infecção genital feminina e masculina**. Rio de Janeiro: Revinter, p.1-4, 1994.

LAPIM, G. A. et al. Comparação entre a colpocitologia oncótica de encaminhamento e a da gravidade das lesões cervicais intra-epiteliais. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 120-125, abr.2000.

Lopalco PL. Spotlight on the 9-valent HPV vaccine. **Drug Design, Development and Therapy**. 2017; 11:35-44.

MEDEIROS, L. R. et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 4, p.1006-1015, 2005.

Meeuwis KA, Melchers WJ, Bouten H, et al. **Neoplasias anogenitais em mulheres após transplante renal há mais de 40 anos em um único centro**. *Transplante* 2012; 93: 914 – 922.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Guia prático sobre o HPV. Guia de perguntas e respostas para profissionais de saúde**. Cartilha para profissionais de saúde MS HPV. Brasília, DF, 2017.

NADAL SR, MANZIONE CR. Vacinas contra o papilomavírus humano. **Rev Bras Coloproct**. 2006; 26(3): 337-40.

NAKAGAWA, J. et al. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**. [en línea], 2010.

NAUD, P. et al. **Infecção pelo papiloma vírus humano (HPV)**. *Revista HCPA*, v. 20, n.2, p.138-142, ago. 2000.

NICOLAU, S. M. Existe câncer do colo uterino sem HPV? **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 49, n. 3, p. 236-237, jul./set. 2003.

NOVAES, L.C.G. et al. **Biologia molecular dos papilomavírus humanos e sua participação na carcinogênese**. Revista Saúde Distrito Federal. Brasília, v.13, n.3, p.29-36, julho-dezembro, 2002.

_____. **Diagnóstico de papilomatose humana por reação em cadeia de polimerase em casos de divergência entre resultados de captura híbrida e citologia oncológica**. Tese (Mestrado). UFMG, 2005.

NYGARD JF, SKARE GB, THORESEN SØ. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical câncer. J Med Screen. 2002; 9(2): 86-91.

OKADA, M. M. K.; GONC ALVES, M. A. G.; GERALDO, P. C. Consenso Brasileiro de HPV: Papilomavírus humano. **Epidemiologia e patogênese do papilomavírus humano (HPV)**. São Paulo: BG Cultural, 2000.

OLIVEIRA, M. C. et al. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, São Paulo, v.69, n.4, 553-9. 2003.

O'MEARA A.T. **Present standards for cervical câncer sceeninig**. Curr Opin Oncol. 2002 Sep: 14(5).

PEREYRA, E. A. G.; PARELLADA, C. I. **Entendendo melhor a infecção pelo Papilomavírus Humano**. São Paulo: Artsmed, 2003.

PINHO, Adriana de Araujo; MATTOS, Maria Cristina F. Iwama de. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s.l.], v. 38, n. 3, p.225-231, jul. 2002. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442002000300011>.

POLAK JM, Van Noorden S. Introduction to Immunocytochemistry. Oxford: BIOS Scientific Publishers; 2003.

QUEIROZ, Alda M. Alves et al. **O Papiloma Vírus Humano (HPV) em mulheres atendidas pelo SUS, na cidade de Patos de Minas – MG**. RBAC, Vol. 39(2): 151-157, 2007.

RIVOIRE WA; CAPP E; CORLETA HE; SILVA I.S.B. Bases biomoleculares da oncogênese cervical. Rev Bras Cancerol 2001; 47(2): 179-184.

ROMBALDI, R.L. et al. **Perinatal transmission of human papillomavirus DNA**. *Virology Journal*, v.6, n.83, p1-12, 2009.

RUFFIN, M.T. et al. Human papillomavirus in amniotic fluid. BMC Pregnancy Childbirth, v.6, n.28, p.1-3, 2006.

SILVA, D.C.E. et al., Papiloma Vírus Humano: uma revisão. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Santa Catarina, v. 36, n.3, p. 137-142, 2004.

SOUZA, N.S.T. et al. Diagnóstico da infecção pelo HPV em Lesões do Colo do Útero em Mulheres HIV soropositivas: Acuidade da Histopatologia. RBGO 2001.