

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Beatriz Cardoso dos Santos

Câncer do colo do útero: HPV e efeitos no organismo

Rio de Janeiro

2017

Beatriz Cardoso dos Santos

Câncer de colo do útero: HPV e efeitos no organismo

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio
– Fundação Oswaldo Cruz como requisito
parcial para aprovação no Curso Técnico em
Gerência em Saúde.**

Orientador: Daniel Souza

Coorientador: Leandro Medrado

Rio de Janeiro

2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família por sempre me ajudarem em tudo o que podem, além de me proporcionarem a melhor educação que puderam.

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio por me dar a oportunidade de aprender mais sobre o Sistema Único de Saúde e sobre meus direitos enquanto cidadã, além de ter conhecido pessoas maravilhosas e muito inteligentes nessa instituição.

Agradeço aos meus professores por sempre darem o melhor de si em sala de aula, possibilitando que eu agregasse mais conhecimento, não só de conteúdo, mas de mundo, contribuindo assim, para minha formação de forma integral.

Agradeço, principalmente, ao meu coorientador, Leandro Medrado, por me ajudar tanto nesse processo, sempre me ensinando e orientando. A participação dele foi essencial para a conclusão desse trabalho e para minha formação.

RESUMO

Este projeto tem como objetivo ressaltar a importância do câncer do colo do útero, por afetar grande parte da população feminina, compreendendo a relação que existe entre o Papiloma vírus humano(HPV) e esta doença, focando nos seus efeitos no organismo da mulher e os aspectos gerais que envolve o câncer de colo uterino. Além disso, analisar a vacina deste vírus, compreendendo os métodos para ser eficaz. Também, analisa o rastreio do câncer do colo uterino em relação a sua contribuição para a diminuição da incidência dessa doença e a eficácia em detectar o HPV de uma maneira precoce em que, conseqüentemente, aumenta as chances de cura.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	04
1.1 Justificativa.....	06
1.2 Objetivos.....	07
1.3 Metodologia.....	07
2 CÂNCER DE COLO DO ÚTERO.....	08
2.1 Epidemiologia.....	09
2.2 Rastreamento de câncer do colo do útero.....	11
2.3 Agentes causadores.....	14
3 HPV.....	17
3.1 Interação célula-vírus.....	18
3.2 Epidemiologia.....	20
3.3 Diagnóstico e tratamentos.....	21
3.3.1 Vacina do hpv.....	26
4 DISCUSSÃO/CONCLUSÃO.....	29
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é uma doença específica da cérvix uterina comprovada através da análise do epitélio escamoso, podendo evoluir de 10 a 20 anos até eclodir e é de altíssima importância para o campo da saúde por ser a quarta causa de morte feminina por câncer no Brasil, sendo considerado um problema de saúde pública. Um dado surpreendente é que mesmo nos dias atuais, esta doença atinge meio milhão de mulheres por ano e metade dessas morrem em decorrência do câncer. O mais interessante é que embora há avanços tecnológicos na medicina, os índices desta doença não param de crescer (MACEDO et al, 2011).

Este crescimento pode ser justificado por diversos fatores, como: A má alimentação, estresse, sedentarismo, atividade sexual, uso de anticoncepcionais, multiplicidade de parceiros sexuais, fumo, início precoce da vida sexual ativa e falta de acompanhamento médico. Um fator interessante é que um dos motivos que podem estar relacionados ao câncer de colo de útero é o aumento de uso de contraceptivos orais, por consequência desta, a diminuição do uso da camisinha, o que contribui bastante para o aumento desta doença. Outro aspecto importante é a precariedade que enfrentamos em nosso sistema único de saúde (SUS) em que dificulta o acesso de pessoas de baixa classe social a realizar o exame Papanicolaou ou mesmo de conseguir ter acesso a um ginecologista frequentemente, mesmo que em teoria seja um sistema que dê acesso a toda a população (INCA, 2002).

A falta de informação, também é algo que influencia muito as pessoas a tomarem ou não os cuidados devidos, pois é um problema que atinge principalmente as classes mais desfavorecidas (INCA, 2002).

Um importante fator para a redução da mortalidade frente ao câncer de colo do útero foi a implementação de um sistema de rastreamento do câncer do colo uterino que tem como objetivo uma atenção voltada para a saúde das mulheres que seja capaz de detectar esta doença de uma maneira precoce pelo exame Papanicolaou. Desta forma, gerando uma alta possibilidade de cura, e priorizando as mulheres que não tenham

realizado este exame, para que resulte na diminuição do índice desta doença e da taxa de mortalidade decorrente da mesma (MACEDO et al, 2011).

Dentre os diversos fatores que podem promover o desenvolvimento do câncer de colo de útero, um que nos chama a atenção é a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). O vírus HPV é a principal forma responsável pelo câncer do colo do útero, pois acelera a velocidade de mitoses na célula hospedeira, aumentando o desenvolvimento de células atípicas e é responsável por 99% dos casos de câncer uterino. É também ativo em 50% das mulheres sexualmente ativas com a idade maior ou igual aos 50 anos (ALMEIDA, 2011). Outro fator interessante de se observar é que a relação entre o câncer de colo uterino e o HPV é de 10 a 20x maior do que a relação entre o tabagismo e câncer de pulmão (INCA, 2002).

1.1 Justificativa

Esse tema está relacionado ao modelo de gestão do SUS, pois abrange uma doença que é considerada uma questão de saúde pública, visto que atinge uma grande parcela da população feminina e está diretamente relacionado há falta de informação e humanização em relação ao atendimento aos usuários e, conseqüentemente, influenciando o aumento de incidência dos casos desse câncer. Além disso, uma iniciativa de alta importância, foi o rastreio implementado pelo Ministério de Saúde que também envolve a gestão em saúde, desde de modo pensado para atingir toda a população feminina até a maneira mais eficaz que poderia ser realizado.

Segundo a estimativa do Instituto Nacional de Câncer em 2016, há uma estimativa em torno de 530 mil casos novos por ano em relação ao câncer do colo de útero, em um âmbito global. Ademais, esse câncer é responsável por uma taxa representativa de mortalidade por ano, um número de 265 mortes nesse período, e, no Brasil, representa a quarta causa de morte feminina por câncer. Diante esses dados alarmantes, considero de alta importância o estudo desse câncer para diversos âmbitos da minha vida, tanto profissional, quanto pessoal.

1.2 OBJETIVOS

O objetivo geral é compreender a relação entre o vírus HPV e os seus efeitos no organismo da mulher, com o desenvolvimento do câncer do colo uterino.

Os objetivos específicos são:

- 1) Descrever os principais aspectos do câncer do colo de útero (C.C.U);
- 2) Caracterizar o vírus HPV;
- 3) Identificar os efeitos do vírus HPV sobre o organismo feminino no desenvolvimento do câncer do colo do útero .

1.3 Metodologia

O projeto estará baseado na abordagem qualitativa, acreditamos que esta abordagem nos permita captar com maior capacidade analítica a relação entre o câncer do colo do útero e o vírus HPV. Esta abordagem permite uma ampla interpretação dos fenômenos e a atribuição de significados durante o processo de pesquisa. Terá como elemento principal a revisão da literatura por meio da busca nas bases de dados, como: LILACS, SCIELO, PUBMED e BVS, por exemplo, tendo como referência os descritores: câncer de colo do útero, HPV, efeitos no organismo, papiloma vírus humano e fisiopatologia do HPV.

Palavras-chave: Câncer do colo do útero, HPV, efeitos, Papiloma vírus humano, Fisiopatologia do HPV.

2 Câncer do colo do útero

O câncer do colo de útero se dá pelas transformações intra-epiteliais progressivas das camadas de células epiteliais, gerando um crescimento celular desordenado, sendo uma doença específica da cérvix uterina. Sua evolução é considerada lenta pode cursar com poucos ou nenhum sintoma na sua fase inicial, de acordo com a evolução e o estágio da doença pode ocorrer sangramentos vaginais intensos diariamente ou após a relação sexual, corrimentos anormais e dor abdominal relacionada a questões urinárias ou intestinais nos casos mais avançados (INCA, 2016).

O câncer não é apenas uma doença e, sim, o conjunto de mais de 100 doenças juntas, é decorrente de um desenvolvimento desordenado das células, que conseqüentemente, atinge tecidos e órgãos. Nesse contexto, o órgão afetado é o útero, especificando, o colo do útero, a região onde prolifera essa doença (INCA, 2013).

A falta de organização se dá nas camadas mais básicas do epitélio estratificado, quando acontece uma neoplasia intra-epitelial cervical grau I (NIC I) ou displasia leve. Por volta de 60% das mulheres que contêm NIC I apresentarão regressão espontânea, pode se apresentar persistência na lesão, 30% das mulheres, por final, menos de 10% evoluirão para neoplasia intra-epitelial III (INCA, 2011).

Essa desorganização nas camadas é seguida por alterações nas células que compreendem desde os núcleos mais corados até figuras incomuns de divisão celular na observação microscópica. Para que essas alterações cheguem a câncer invasor, não precisa, necessariamente, de passar por todas essas etapas. As lesões de alto grau possibilitam um risco considerável de se tornar, se não tratadas, o carcinoma invasor do colo do útero (INCA, 2011).

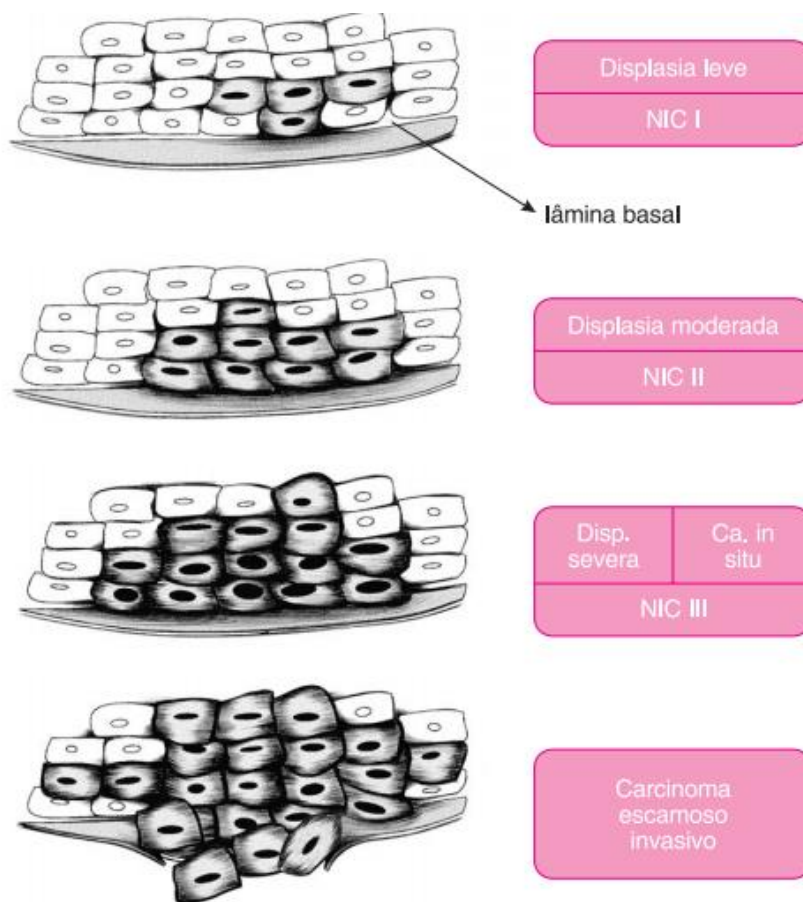


Figura1: Tipos de neoplasia (Fonte: CONPREV 2002).

2.1 Epidemiologia

De acordo com a estimativa realizada pelo Instituto Nacional de Câncer em 2016, há uma incidência em torno de 530 mil casos novos por ano em relação ao câncer do colo de útero, em um âmbito global. Ademais, esse câncer é responsável por uma taxa representativa de mortalidade por ano, um número de 265 mortes nesse período (INCA, 2016).

Segundo a estimativa global, ocorreu, no ano de 2013, 5.430 mortes em razão do câncer do colo do útero. Dessa forma, estabelece uma relação de 4,86 óbitos por cada 100 mil mulheres (INCA, 2016).

A região Nordeste apresenta incidência de 19/100.000 mulheres, Norte de 23/100.000, Centro-oeste 21/100.000 e a região Sul 28/100.000(SOARES et al, 2010).

De acordo com a Globocan, a taxa de mortalidade por essa neoplasia varia em até 18 vezes entre as mais diversas regiões de todo o mundo. Além disso, também realça que 85% das ocorrências desse câncer estão relacionadas a países de baixo desenvolvimento(INCA, 2016).

Comparando a taxa de incidência do Brasil por esse câncer em relação a países europeus, Japão, Estados Unidos, Austrália e Canadá, esse número se destaca, pois, esses países apresentam uma taxa bem menor em relação ao Brasil. Entretanto, se comparada aos países da América Latina, parece se baixo, pois esses possuem uma elevada taxa de incidência dessa neoplasia (INCA, 2016).

Nos países em desenvolvimento, a USP verificou por meio de pesquisas, realizadas um pouco antes do ano de 2009, falhas nas estratégias das unidades básicas de saúde para a prevenção ao desenvolvimento dessa neoplasia. Observou que 42% das usuárias nunca haviam realizado o exame Papanicolaou (preventivo) e 54% possuíam histórias de rastreamento inadequado (DIZ et al, 2009).

No ano de 2011, foram esperados 18.430 casos novos, com um risco estimado de 18 casos a cada 100 mil mulheres no Brasil. Em 2007, o câncer de colo uterino representou a quarta causa de morte feminina por câncer, foram aproximadamente 4.691 óbitos, com o índice de mortalidade de 4,71/100 mil mulheres (INCA, 2010).

O câncer de colo do útero ocupa o segundo lugar em incidência no Brasil, ficando atrás apenas do câncer de mama. Segundo a estimativa da USP, a taxa no ano de 2008 é de 18.680 casos (18,19 casos/100.000 mulheres). Na cidade de São Paulo é de (4,2/100.000 mulheres) em 1998, diminui até o ano de 1999, que teve uma taxa de (3,8 por 100.00 mulheres) (DIZ et al, 2009).

A incidência deste câncer no Brasil se torna representativa na população feminina que tem entre 25-29 anos, mas o seu clímax se dá em mulheres de 45-49. A partir dessas observações, é possível verificar que com a realização do exame Papanicolaou no período correto, esta taxa pode diminuir até 80% em mulheres de 25 a 65 anos de idade que já iniciaram a vida sexual ativa (DIZ et al, 2009).

2.2 Rastreio do Câncer de Colo do Útero

O sistema de rastreio do câncer do colo do útero, foi implementado pelo Ministério da Saúde entre o ano de 1972 e 1975, que teve como objetivo integralizar o cuidado a atenção da saúde da mulher. Esse programa foi a primeira iniciativa nacional desse Ministério em relação a esse câncer (BRASIL, 2016).

Esse projeto se desenvolveu com ações de prevenção, com testes e exames, a fim de buscar a detecção precoce das lesões cancerígenas, e se houver o reconhecimento dessas lesões, a mulher deve ser encaminhada para unidades de saúde para o tratamento especializado. Esses testes devem ser seguros e acessíveis para toda a população feminina (WHO, 2007).

O rastreio tem como metas informar a população sobre todo a atividade de medidas profiláticas e quais exames são necessários para que detecte de uma maneira precoce essa doença, alcançar uma taxa representativa de cobertura da população-alvo, garantir acesso a diagnóstico, tratamento e qualidade das ações, tanto de monitoramento e rastreio, quanto de diagnóstico e tratamento e, por fim, monitorar e gerenciar continuamente as ações (BRASIL, 2016).

O programa Nacional de controle do câncer de colo do útero foi um importante fator para que haja a diminuição deste, consequentemente fazendo que as mulheres possam procurar unidades de saúde próximas a sua residência, realizem o exame Papanicolaou e que sejam atendidas de forma integral. Essa política pública de saúde também proporciona às mulheres obterem o conhecimento sobre

esta doença e verem o quão necessário é tomar alguns cuidados (SOARES et al, 2010).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, se ocorrer uma cobertura de no mínimo 80% e assegurar o acesso ao diagnóstico e ao tratamento adequado, quando houver necessidade, é possível reduzir de 60 a 90% o índice de incidência dessa doença (WHO,2002).

Segundo o Ministério de saúde, o exame Papanicolaou possui uma alta eficácia, se realizado de forma a detectar o vírus HPV precocemente. Por tais motivos, é necessário que as mulheres que já possuem uma vida sexual ativa, realizem no tempo determinado esse exame, entretanto, 40% da população feminina brasileira nunca o realizaram (DIZ et al, 2009).

A experiência inicial em países desenvolvidos demonstrou que esse sistema funciona, conseguindo reduzir bastante a incidência dos casos deste câncer, pois foi implementado de uma maneira em que grande parcela da população teve acesso. De acordo com esse rastreamento, estima-se que a mortalidade por este câncer reduziu a 80% na faixa de 25 a 60 anos a partir da implementação do exame de Papanicolaou (MACEDO et al, 2011).

O exame Papanicolaou (preventivo) deve ser realizado pelas mulheres que possuem idade de 25 a 60 anos e que já iniciaram uma vida sexual ativa, dando ênfase na faixa etária entre 45 a 49. Quando a mulher já frequentou o ginecologista dois anos seguidos e obteve resultados negativos no exame, ela só deve fazê-lo novamente três anos depois, apenas se estiver sentindo algo é que será necessário realizar outro exame antes deste período (JORGE et al, 2008).

De acordo com o Ministério da saúde, um dos fatores da não diminuição do índice de câncer de colo do útero no Brasil é a não realização do exame Papanicolaou anualmente. Seja pela insuficiência de recursos humanos e de materiais disponíveis na rede de saúde para prevenção, de diagnóstico e tratamento; a utilização inadequada

dos recursos existentes ou pela má articulação entre os serviços de saúde de diversos níveis de atenção. Se esses exames pudessem ser realizados mais frequentemente, seria muito provável a diminuição da incidência deste câncer (JORGE et al, 2008).

A visão do mundo, suas concepções culturais, suas ideologias, suas crenças, sua religião, a maneira como cada mulher pensa e possui uma certa ideologia, vai resultar na sua escolha em relação a fazer ou não o exame Papanicolaou. Por esses fatores, cada médico deve saber que cada mulher é diferente e que cada uma possui sua singularidade, então não pode simplesmente deixar esses fatores de alta importância de lado e tratar todas elas como se não fossem diferentes entre si. Sendo assim não respeitar cada mulher e não contribuir para que elas se sintam seguras para realizar este exame frequentemente, impede a descoberta das atípicas indicativas do câncer do colo do útero de maneira precoce, o que é importante para evitar sua evolução ou iniciar os tratamentos necessários (NASCIMENTO et al, 2014).

Um dos fatores mais importantes para a realização desses exames é que consequentemente contribui para abaixar o índice de mortalidade por conta deste câncer é a humanização que o SUS deve ter em suas unidades básicas de saúde. A integralidade no atendimento é essencial para que as usuárias se sintam a vontade de procurar estas redes para realizar o exame e saibam o que fazer quando deixarem o local. O profissional de saúde deve deixar clara a necessidade da volta na unidade de saúde para a busca do resultado. Levando em conta as diferenças culturais entre elas, pois para realizar um atendimento de maneira humanizada, este profissional precisa saber lidar com essas diferenças (INCA, 2011).

O programa nacional de controle do câncer de colo de útero foi implementado pelo Ministério de Saúde, entre 1972 a 1975, e tem como objetivo a diminuição da taxa de mortalidade e da incidência desta doença. Tendo uma prioridade as mulheres de 35-49 anos que nunca realizaram o exame papanicolaou e repetir a realização deste exame nas que fizeram a mais de 3 anos (INCA, 2002).

2.3 Agentes causadores do colo do útero

Em relação com os agentes causadores do câncer do colo do útero, o principal é o vírus HPV, sendo responsável por 99% dos casos. Esse vírus contamina o hospedeiro podendo promover essa doença sexualmente transmissível mais comum em âmbito global e uma taxa representativa de pessoas que já iniciaram a vida sexual ativa já teve contato com esse vírus ou ainda vai ter durante sua vida (BRASIL, 2016).

Mesmo o sendo o principal causador dessa doença, a relação com outros fatores ajuda ao desenvolvimento desse vírus. A evolução desse vírus pode estar ligada diretamente ao tabagismo e pela imunodeficiência, pois deixa o corpo imune a qualquer outra doença, sem produzir anticorpos necessários(BRASIL,2016).

O tabagismo, dito anteriormente, deixa o corpo mais aberto a qualquer infecção, pois está com seu sistema imunológico mais fraco, então, pode aumentar a incidência de carcinoma de células escamosas. O início precoce da vida sexual ativa; pois estabelece um contato coma atividade sexual de maneira equivocada, visto que, na maioria das vezes não possuem conhecimento necessários sobre os riscos de adquirir alguma infecção e não sabem a importância dos preservativos. Histórico de outras DST's; visto que o organismo já não está tão forte para combater a entrada desse vírus, o que acarreta na infecção mais rápida e fácil do vírus HPV. Alimentação inadequada, promiscuidade, situação econômica e social; pois mesmo que haja o Sistema Único de Saúde(SUS), que tem como objetivo atender toda a população de modo ,que as pessoas que não possuem capacidade financeira, possam usufruem de seu direito a saúde como todas as outras, porém, essa parte da população não possui a informação necessária da importância desses exames e ,na maioria das vezes, não tem como se locomover até as unidades básicas de saúde e como essas operações demoram, também desistam por conta de outras prioridades em seu dia a dia (DIZ et al, 2009).

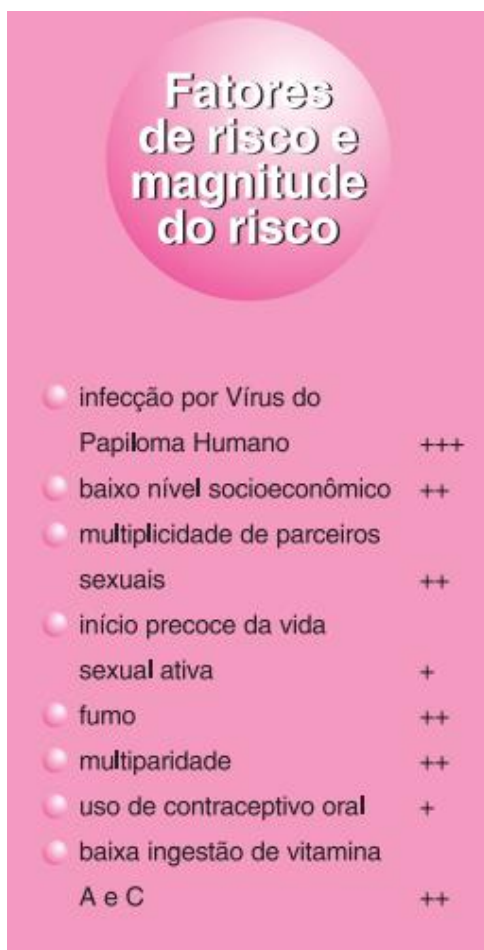


Figura 2: Fatores de riscos (Fonte: CONPREV 2002).

Diante de 25 estudos epidemiológicos, foi perceptível que os anticoncepcionais têm interferência direta com a incidência do câncer de colo de útero, conseqüentemente aumentando 1,9 vezes o risco dessas pessoas que usufruem desse modo de prevenção adquirir esta doença. Essa conclusão se deu pela análise dessas pesquisas realizadas pela USP em 2009, comparando mulheres que fazem esse tratamento e tomaram durante 5 anos ou mais estes contraceptivos (DIZ et al, 2009).

Ações de Promoção à Saúde que visem reduzir a exposição aos fatores de risco, como tabagismo e infecção pelo HPV devem ser realizadas pois ajudam a população a ter acesso às informações, e assim contribuem para que elas procurem

a unidade básica de saúde para a realização do exame citopatológico, pois muitas delas não procuram as unidades por vários motivos, como a vergonha e medo, que podem ser combatidos com a informação adequada (INCA,2009).

3 Papiloma vírus humano (HPV)

O HPV é um vírus de DNA duplo e é capaz de infectar as mucosas ou a pele de diversos animais, inclusive do ser humano. Pertence à família Papillomaviridae e está diretamente relacionado com uma ampla gama de distúrbios em adultos e em crianças. Esses transtornos podem ser caracterizados como malignos ou benignos, dependendo de sua capacidade oncogênica (CASSANTI et al,2017).

A possibilidade do vírus HPV acarretar no surgimento de uma neoplasia está integrada na ação do seu genoma no núcleo da célula hospedeira. Dessa forma, há uma grande diferença entre o comportamento dos tipos desse vírus, os que são considerados de alto risco, sofrem deleções e, também, há uma interação ao genoma da célula hospedeira. Entretanto, os considerados de baixo risco, mantém o seu DNA perfeito, ou seja, sem nenhuma alteração (MUÑOZ et al,2006; SCHEURER et al,2005).

O genoma do vírus HPV é formado por oito genes: E1, que é responsável pela replicação viral; E2, responsável pelo controle da transcrição e replicação desse vírus; E4, relacionado com a maturação do vírus e alteração da matriz intracelular; E5, E6 e E7, estão ligados ao estímulo da proliferação e transformação celular; L1, codifica proteína principal do capsídeo; L2, codifica proteína secundária do capsídeo (SOUTO et al, 2005).

Em relação aos 150 tipos de HPV, 40 desses possuem a capacidade de infectar o trato genital e, podendo haver alguma doença. Ademais, 12 desses 40 tipos que podem acarretar em uma infecção, são considerados de alto risco oncológico(BRASIL,2016).

Os tipos de HPV de alto risco, são; 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59. Esses possuem uma maior chance de estarem relacionados a lesões pré-cancerígenas. Desses tipos, o 16 e o 18 acarretam, na maioria das vezes, aos casos de câncer do colo uterino. São responsáveis por 60% dos câncer de vagina, 90% dos casos de câncer de anus e 50% dos casos de câncer vulvar. Porém, o do tipo 6 e 11, encontrados na maior parte das verrugas

genitais, provavelmente pode não oferecer nenhum risco de avanço para se tornar uma neoplasia (BRASIL, 2016).

3.1 Interação célula-vírus

A divisão celular ocorre em 4 fases, a primeira é denominada G1, essa fase é responsável por regular as proteínas ciclinas, em que, geram um complexo com proteínas específicas, chamadas quinases ciclina-dependentes. Esses complexos orientam a fosforilação das proteínas que estão envolvidas nessa fase do ciclo celular (FERRAZ et al, 2012).

Na fase G1 para a fase S, onde ocorre a duplicação do DNA(transcrição), as proteínas ciclinas, como a RB (, atuam com efeitos antiproliferativos para conter o vírus HPV, não o permitindo a se expandir. Com isso, a ligação dessa proteína à proteína de regulação gênica (E2F), faz com que a E2F seja bloqueada, assim a célula anormal não ultrapassa a fase G1(SINGH et al,2010).

O gene p53 é de alta importância, visto que também ajuda na inibição da proliferação do vírus HPV por meio de reparo do DNA e morte por apoptose (tipo de morte celular programada que ocorre em diversas situações). Com isso, células que possuem “defeitos” em sua estrutura não consegue ultrapassar a primeira fase do ciclo celular (G1). Esse gene é considerado um “guardião do genoma” pelas suas funções antiproliferativas (FERRAZ et al, 2012).

Outrossim, se não obter eficácia nessas ações de impossibilitar o vírus de se desenvolver, após a fase S, ocorre a fase G2, que seria o período localizado entre o término da síntese de proteínas e o início da fase mitótica em razão disso, é considerada uma fase pré-mitótica. Logo depois, dá início a fase M, na qual, acontece a divisão do núcleo posteriormente à citocinese (FERRAZ et al, 2012).

Mesmo diante de várias respostas do corpo com o objetivo de conter a proliferação desse vírus, o mesmo possibilita de alguns mecanismos para “enganar”

todos os tipos de defesa do organismo, para que assim, ele consiga chegar até o final do ciclo celular (FERRAZ et al, 2012).

A infecção do vírus HPV, acontece pela camada basal do epitélio do epitélio escamoso do colo do útero e nessa fase, o vírus não se prolifera de maneira mais rápida para não ativar as células imunológicas, pois dessa maneira, não é identificado no organismo. Com isso, ocorre uma baixa quantidade de expressão do genoma, proliferação, amplificação, síntese e liberação de novas partículas virais (FERRAZ et al, 2012).

Para a produção de partículas virais, ocorre a amplificação do genoma do HPV, que é dependente da expressão dos genes E1, E2, E4 e E5. A montagem das partículas infecciosas ocorre nas camadas médias e superiores do epitélio cervical. Nesta fase mais tardia, os genes L1 e L2 codificam as proteínas do capsídeo viral e são expressos nos grupos de células com maior expressão do gene E4, importante na alteração da matriz intracelular, maturação e replicação do vírus (FERRAZ et al, 2012)

Diversos fatores podem diferenciar lesões de alto e baixo grau, como a velocidade de reprodução das células anormais, a perda de polaridade e desenvolvimento das células com perturbações da arquitetura tecidual e, também, a capacidade, ou não, de concluir o ciclo de produção do vírus HPV (FERRAZ et al, 2012).

A capacidade de promover uma neoplasia do HPV é influenciada aos produtos dos genes E6 e E7, que se relacionam com proteínas reguladoras desse ciclo celular. Um dos genes de alta importância nesse processo é o E7, pois impossibilita a ação da PRB que estabelece uma função essencial na manutenção. Esse “desligamento” da PRB, acarreta o aumento do desenvolvimento desse vírus no epitélio infectado (FERRAZ et al, 2012).

3.2 Epidemiologia

Segundo a Organização Mundial de Saúde, um número maior do que 630 milhões de mulheres e homens, são vítimas do Papiloma Vírus Humano, no mundo, ou seja, em cada dez pessoas, uma apresenta infecção por esse vírus (FERLAY et al, 2004).

De acordo com esses estudos sobre a epidemiologia do HPV, constataram que tanto o câncer e as suas lesões pré-cancerosas, estão relacionados a esse vírus do tipo 16 e 18. Sendo assim, são responsáveis por 50-55% de todas as infecções de alto risco e, também, uma intensa relação com o câncer cervical, sendo responsáveis por 70% dos casos desse câncer, tanto no mundo, quanto no Brasil (WHO/ICO, 2009).

Em uma estimativa global, determina-se 32 milhões de novas ocorrências de verrugas genitais a cada 12 meses. Além disso, a maior parte dos casos, relacionado ao HPV do tipo 6, apresenta 70% dos mesmos e a do tipo 11, apresenta 20% (FEDRIZZI et al, 2011).

Em relação a comparação de incidência entre homens e mulheres, conclui-se que seja uma taxa bastante parecida entre esses dois grupos. Com isso, essa população possui uma incidência que está em torno de 14 a 21%, no período de 3 a 8 meses de acompanhamento (PATRIDGE et al, 2006).

De acordo aos estudos sobre a epidemiologia do HPV, realizados no Brasil, detectaram que 21 a 48% da população brasileira, possuem esse vírus em seu organismo. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a questão a infecção por esse vírus é menor se comparada a essas pesquisas feitas, no Brasil, para essa organização, 14,1% da população em geral obtém o HPV (FEDRIZZI et al, 2011).

Perante aos dados publicados pela OMS em 2005, detectaram que há 9 a 10 milhões de pessoas que são vítimas desse vírus, e, também, há uma espera de aproximadamente 700 mil novas ocorrências apareçam a cada 12 meses (GIRALDO et al, 2008).

Em contrapartida com os dados de âmbito mundial, no Brasil, a taxa de prevalência do Papiloma Vírus Humano, está entre 35 a 72% da população, mas também, os que são considerados de alto risco, correspondem aproximadamente de 25 a 56% dos casos (FEDRIZZI et al, 2011).

De acordo com a pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde em parceria com o Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre, em 2017, a qual, teve 7.586 indivíduos entrevistados e 2.669 desses, foram testados para tipagem de HPV. Esse estudo obteve como resultado, 54,6% desse grupo apresenta o vírus HPV e 38,4% desses que possuam o vírus, contém os tipos considerados de alto risco (FIOCRUZ, 2017).

3.3 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico do vírus HPV é feito, na maioria das é fito pelo exame papanicolaou na população feminina, esse exame é, conhecido com preventivo , é realizado por alguns profissionais de saúde, como enfermeiros e médicos de uma forma manual, por meio de uma lâmina que pode identificar lesões ou pré-lesões dessas células anormais. A coloração dessa lâmina que identifica tais lesões (LETOet al, 2011).

Existem diversos tratamentos para a infecção causada pelo HPV, esses podem ser divididos em duas características, os que são chamados de tópicos e outros de sistêmicos. O primeiro se refere a uma terapêutica por agentes químicos, físicos e excepcionais ou imunomoduladores, já o segundo, está relacionado a um tipo de terapêutica mais simples, pois pode ser aplicado por médicos, ou até mesmo, pelos próprios usuários (BRÁS et al, 2015).

Como ressaltado anteriormente, os usuários devem estar cientes de todo o tratamento, então, a escolha de exercer um certo tipo de terapêutica deve ser de cada um, para que assim essas pessoas possam optar por um tratamento que se sinta mais confortável levando em razão, tanto a suas questões pessoais, quanto a sua eficácia e seus efeitos laterais (BRÁS et al, 2015).

Um desses tratamento é a podofiloxina, esse elimina as verrugas por meio da paralisação do ciclo celular do HPV, causando necrose em determinado local. É considerada a principal substancia ativa purificada retirada da planta Podophllum emodi. E, também, por destruir as verrugas por esse mecanismo é considerada um agente anti-mitótico (BRÁS et al, 2015).

Esse tipo de tratamento deve ser aplicado pelos indivíduos. Apresentam forma de gel e creme e deve ser utilizado apenas na área que esta localizada a verruga. Essa terapêutica deve ser realizada em duas aplicações por dia, sendo um período de 3 dias consecutivos por semana, porém, não pode exceder o período total de 4 semanas de tratamento (BRÁS et al, 2015)

Em relação aos seus efeitos colaterais, eles são considerados recorrentes, pois logo na primeira semana o usuário pode sentir queimadura, inflamação, dor, erosão e, também, purído onde o usuário aplicou essa substancia (BRÁS et al, 2015).

Já a podofilina, possui uma baixa eficácia em seu tratamento e, também, pode acarretar em efeito pores comparado aos anteriores. Essa é um extrato da mesma planta, porém não purificado. Logo, os profissionais de saúde não indicam esse tipo de tratamento (BREEN et al, 2014;WILEY et al, 200;BRÁS et al, 2015).

Outro tipo de tratamento é o com ácido triclocoacético(ATA), ele é recomendado para tratar lesões de pequenos tamanhos, visto que possui uma melhor eficácia nesses casos (LOPASCHUK, 2013).

É considerado um agente destruidor, pois queima, cauteriza e necrosa todos os condilomas acumulados, por meio de uma coagulação química das proteínas teciduais. Além disso, é recomendado pelos profissionais por possuir poucos efeitos laterais, como o cheiro e a dor durante a aplicação (YANOFSKY et al, 2012; CARUSI et al, 2009).

Em contrapartida, o tratamento pelo Imiquimode é aplicado pelos próprios usuários. Esse é adquirido em forma de creme, que atua como ativação das células T citóxicas, que são encaminhadas as células anormais (infectadas pelo HPV), para que assim conduza a diminuição das dimensões dos condilomas acuminados (SCHÖN et al, 2007; SAUDER et al, 2003).

Essa substância deve ser usada em uma frequência de três vezes na semana, no momento em que o usuário descansar a noite e deve ser mantida até possibilitar o fim das verrugas, entretanto, em um período máximo de até 16 semanas (BRÁS et al, 2015).

De acordo com seus efeitos laterais, podem ser apresentados eritema, irritação, sensação de queimadura, dor e até ulcera. Ademais, em casos bem específicos, pode haver cefalias, desconforto generalizado ou mialgias (BRÁS et al, 2015).

Outro tipo de terapêutica são as sinecatequinas, é um tratamento considerado sistêmico por ser aplicado por cada usuário. Essas substâncias apresentam catequina gálata, que contém características que ajudam a conter a infecção pelo HPV, como ser anti-viral, anti-oxidante e anti-tumoral (SCHEINFELD, 2013; STOCKFLETH et al, 2008).

Essa terapêutica é considerada boa por possuir uma alta eficácia, entretanto, os profissionais de saúde não possibilitam do conhecimento de seus mecanismos de ação no corpo humano (SCHEINFELD, 2013; STOCKFLETH et al, 2008).

Esse tratamento é realizado por meio de pomadas e deve ser usada em um tempo máximo de 16 semanas e sua aplicação deve ser três vezes ao dia. Essa terapêutica possui poucos efeitos laterais, como dor, ardor, prurido e eritema local (BRÁS et al, 2015).

A Crioterapia é uma terapêutica que está relacionada com a aplicação de um spray de nitrogênio sobre as verrugas, tendo uma temperatura bastante fria, a qual pode ocasionar certo dano no local. Logo após essa aplicação, há a formação de um gelo que cobre toda verruga que possuir de 1 a 2 mm (BRÁS et al, 2015).

Essa aplicação deve ocorrer em um período semanal, até que haja o desaparecimento dessas lesões. Esse tratamento possui uma maior eficácia se as verrugas forem pequenas. Os efeitos laterais são: formação de fístulas ou úlceras, perda de pigmentação e infecção (BRÁS et al, 2015).

Outro tratamento é a terapia fotodinâmica, é realizado por ondas eletromagnéticas que provocam a destruição gradativa de um tecido. Essa possibilita de um agente fotossensibilizante, que é aplicado luz e oxigênio em um específico tecido (BRÁS et al, 2015).

Em relação a essa terapêutica, pode ser considerada maior atraente para a população feminina, pois possibilita a aplicação de ALA diretamente no colo do útero, destruindo as lesões internas. Seus efeitos laterais são variados, como dor aguda, corrimento vagina e sensação de distensão abdominal durante a irradiação de luz (BRÁS et al, 2015).

Já a terapêutica que utiliza o laser CO₂(gás carbônico), possui como mecanismos um feixe que tem uma alta concentração de energia infravermelha e aquece e vaporiza os tecidos específicos, a fim de assim consiga destruir as lesões (BRÁS et al, 2015).

Esse tratamento é considerado, na maioria dos casos, com pouca eficácia, também é destacado por apresentar uma melhor destruição das verrugas, pois provoca uma maior agressão viral e uma maior profundidade de atuação nesses locais, comparado a outras terapêuticas. Por outro lado, seu tratamento possui um alto custo, por esse motivo não é realizado com muita frequência (FATHI et al, 2014; YANOFSKY et al, 2012).

Também há o tratamento excisionais, que existe em 3 formas diferentes para retirar os condilomas acuminados, pode ser por vaporização laser CO₂, o qual falamos acima, mas também por excisão com bisturi a frio ou por uma eletrocirurgia (BRÁS et al, 2015).

A eletrocirurgia ia é uma terapêutica sugerida pelos profissionais de saúde se as verrugas apresentadas nos usuários forem pequenas, caso não seja, é melhor que se utilize de outro mecanismo de tratamento, pois podem acarretar em cicatrizes profundas (BRÁS et al, 2015).

Já a técnica utilizada com o bisturi, em contrapartida com a citada anteriormente, esse tipo de tratamento é mais eficaz em casos de grandes lesões, porém já não é muito recomendado (BRÁS et al, 2015).

E outra opção é a cirurgia Mohs é um mecanismo que tem como resultados muitos bons no ponto de vista estético, entretanto, o seu procedimento é considerado bastante complicado (BRÁS et al, 2015).

Outra opção terapêutica é o Interferon, essa também pode ser realizada de duas formas, a primeira aplicada pelo próprio usuário(sistêmica), ou estimulada por um agente químico(tópica) (BRÁS et al, 2015).

Segundo os profissionais de saúde dessa área da medicina, esse tratamento deve ser realizado com a aplicação de uma injeção que contenha de 1 a 1,5 milhões

de unidades e deve ser feito em um período de 3 semanas e é necessário o uso de anestesia local (CARUSI et al, 2009; YANG et al, 2009).

Diferente de muitos outros tipos de tratamentos, esse possui sintomas como os presentes na gripe como efeitos laterais. Porém, em casos específicos, pode ocorrer supressão medular, depressão, bronco espasmo e elevação das transaminases (FATHI, 2014; YANOFSKY, 2012).

O tratamento 5-Fluorouracito é considerado tóxico por ser um agente químico e foi bastante utilizado em um certo período, mesmo não sendo aprovado pela FDA nessa terapêutica (BRÁS et al, 2015).

Essa terapêutica, também apresenta pontos negativos, levando em conta seus efeitos laterais, pois são considerados, pelos profissionais de saúde, mais fortes e, conseqüentemente, piores em relação aos outros tipos de tratamentos (BRÁS et al, 2015).

Por último, tem o tratamento por Isotretinoína, essa possui substâncias, com as retinóides, que são derivados da vitamina A. Essas substâncias ativam os receptores nucleares, por meio da condução a expressão gênica da diferenciação celular e do crescimento (BRÁS et al, 2015).

De acordo com os profissionais de saúde, esse tratamento não possui uma alta eficácia. Entretanto, seus efeitos laterais são considerados “melhores” do que comparado aos outros tratamentos, esses são: quilit, dermatite retinóide, conjutivite, epistaxis, secura das mucosas, descamação, alterações de perfil lipídico e prurida (FATHI, 2014).

3.3.1 Vacina do hpv

Além disso, uma das formas de prevenção do vírus HPV é feito pela imunização vacinal, que é oferecida no sistema único de saúde para adolescentes

de uma faixa etária entre 9 a 13 anos. Porém esse programa enfrenta alguns obstáculos, um deles é a questão de os pais não estarem dispostos que seus filhos usem desta prevenção, podendo ser por vários motivos culturais, pelo tabu que é colocado pela sociedade quando se trata deste assunto ou, na maioria das vezes, por receio de que a vacinação resulte que seus filhos comecem antes do que “deveriam” sua vida sexual ativa (BEZERRA et al, 2016).

Esse antígeno possui vírus-like partides(VLPs), partículas que são parecidas com os tipos de vírus, porém não possuem DNA, para que assim não infectem as pessoas. Esses VLPs pertence a proteína L1 dos tipos 6, 11, 16 e 18 do vírus HPV (IRAZABAL, 2007).

A imunização está relacionada com a ativação de células de memória, a fim de que quando o organismo possuir contato com o vírus HPV, possuirá mais anticorpos para destruir esse vírus do que antes da vacinação e de uma forma mais rápida.

Ainda não há uma certeza da quantidade de anticorpos para proteger as pessoas desse vírus. Essa informação é considerada necessária para que haja a comparação da quantidade de anticorpos produzido pelo corpo antes e após a vacinação (GARLAND et al, 2007).

De acordo com o estudo FUTURE I (Female United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease Study Group), que possui um espaço amostral de 5.455 mulheres entre 16 e 24 anos, a vacinação teve 100% de eficácia em relação a proliferação de lesões intraepiteliais referentes aos tipos de HPV presente nesse antígeno. Desse modo, não possui nenhuma forma de interferência entre esses tipos, visto que todos tiveram 100% de eficácia (GARLAND et al, 2007; YAZIGI et al, 2007).

Um fato importante de realçar é que a vacina é considerada uma medida profilática, logo, não possui nenhum resultado quando o indivíduo já possui infecções pelos tipos do vírus HPV presente nesse antígeno (GELLIN et al, 2007).

Essa vacina possui um público-alvo específico, os jovens do sexo feminino, mesmo todos indivíduos podendo usufruir dessa medida. Considerando uma faixa etária de 9 a 13 anos, com uma maior eficácia, pois, geralmente, não iniciaram a vida sexualmente ativa e, conseqüentemente, menos provável de ter contato com esse vírus. Entretanto, mulheres de 14 a 26 anos, já não possuem tanta eficácia em relação ao grupo anterior, pois, provavelmente, já iniciaram uma vida sexualmente ativa (BORSATTO et al, 2011)

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer do colo do útero é uma doença específica da cérvix uterina, se desenvolve por transformações intra-epiteliais progressivas das camadas de células epiteliais, gerando um crescimento celular desordenado. Sua evolução é considerada lenta podendo evoluir de 10 a 20 anos até eclodir. A falta de organização se dá nas camadas mais básicas do epitélio estratificado, quando acontece uma neoplasia intra-epitelial cervical grau 1 (NIC I) ou displasia leve. Por volta de 60% das mulheres que contêm NIC I apresentarão regressão espontânea, pode se apresentar persistência na lesão, 30% das mulheres, por final, menos de 10% evoluirão para neoplasia intra-epitelial III.

Ademais, esse câncer é considerado de alta importância na questão de saúde pública por ser a quarta causa de morte feminina por câncer no Brasil e mesmo, hodiernamente, essa doença atinge meio milhão de mulheres por ano e metade dessas morrem em decorrência do câncer do colo do útero.

Diante os fatores de risco dessa doença, é necessária analisar com mais especificidade o vírus HPV (Papiloma Vírus Humano) por ser o principal responsável pelo surgimento dessa neoplasia, tendo uma relação de 10 a 20 vezes maior com o câncer do colo do útero do que o câncer do pulmão com o tabagismo.

Esse vírus acelera a velocidade de mitoses na célula hospedeira, aumentando o desenvolvimento de células atípicas e é responsável por 99% dos casos de câncer uterino. É também ativo em 50% das mulheres sexualmente ativas com a idade maior ou igual aos 50 anos.

Além disso, é necessário compreender a importância do sistema de rastreio do câncer do colo do útero que foi implementado pelo Ministério da Saúde entre o ano de 1972 e 1975, que teve como objetivo integralizar o cuidado a atenção da saúde da mulher. Esse programa foi a primeira iniciativa nacional desse Ministério em relação a esse câncer.

Esse projeto se desenvolveu com ações de prevenção, com testes e exames, a fim de buscar a detecção precoce das lesões cancerígenas, e se houver o

reconhecimento dessas lesões, a mulher deve ser encaminhada para unidades de saúde para o tratamento especializado.

Dessa forma, esse trabalho abrangeu os principais aspectos do câncer do colo do útero, por priorizar elementos, como epidemiologia, fatores de risco, prevenção e diagnóstico, enfatizando a importância do rastreio e, também, a descrição do vírus HPV, dando ênfase em seu ciclo celular, para explicar como ocorre o seu desenvolvimento no organismo feminino, na questão da imunização, estabelecendo sua eficácia em certos estudos realizados e a epidemiologia desse vírus, para que assim possa relacionar o Papiloma Vírus Humano com o câncer do colo uterino e os efeitos que os mesmo causam no organismo.

REFERÊNCIAS

- BEZERRA, Hellyda de Souza. **Avaliação da distribuição espacial da razão de citopatologia oncótica e mortalidade por câncer do colo do útero**. 2017. Dissertação de Mestrado. Brasil. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/cadsc/v24n2/1414-462X-cadsc-24-2-248](http://www.scielo.br/pdf/cadsc/v24n2/1414-462X-cadsc-24-2-248.pdf)>.pdf Acessado em: 23/02/2017.
- BORSATTO, Alessandra Zanei; VIDAL, Maria Luiza Bernardo; ROCHA, R. C. N. P. Vacina contra o HPV e a prevenção do câncer do colo do útero: subsídios para a prática. **Rev Bras Cancerol**, v. 57, n. 1, p. 67-74, 2011.
- BRÁS, Filipa; SARDINHA, Rosa; PACHECO, Amália. Therapeutic procedures in the treatment of condylomata acuminata. **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, v. 9, p. 383-392, 2015.
- BREEN, Elizabeth; BLEDAY, Ronald. Condylomata acuminata (anogenital warts) in adults. **Waltham (MA): UpToDate, Inc**, 2015.
- BURD, Eileen M. Human papillomavirus and cervical cancer. **Clinical microbiology reviews**, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC145302/>>.Acessado em: 16/10/17
- BURLAMAQUI, João Cesar Frizzo et al. Human Papillomavirus and students in Brazil: an assessment of knowledge of a common infection-preliminary report. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 83, n. 2, p. 120-125, 2017. Disponível em:<http://www.scielo.br/pdf/bjorl/v83n2/pt_1808-8694-bjorl-83-02-0120.pdf> Acessado em: 15/09/17
- DE CAMPOS FERRAZ, Laís; SANTOS, Ana Beatriz Rossetti; DISCACCIATI, Michelle Garcia. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos.2012.

DIZ, Maria Del Pilar Estevez; DE MEDEIROS, Rodrigo Bovolín. Câncer de colo uterino—fatores de risco, prevenção, diagnóstico e tratamento. **Revista de Medicina**, v. 88, n. 1, p. 7-15, 2009. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/viewFile/42183/45856>> Acessado em: 10/05/17

FATHI, Ramin; TSOUKAS, Maria M. Genital warts and other HPV infections: Established and novel therapies. **Clinics in dermatology**, v. 32, n. 2, p. 299-306, 2014.

FIOCRUZ. COELHO, Nivaldo. Pesquisa aponta presença do HPV em 54,6% da população brasileira. 2017. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/pesquisa-aponta-presenca-do-hpv-em-546-da-populacao-brasileira>> Acessado em: 04/12/17

GARLAND, Suzanne M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 19, p. 1928-1943, 2007.

GELLIN, Bruce et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 5, p. 609-617, 2007.

GIRALDO, Paulo C. et al. PREVENÇÃO DA INFECÇÃO POR HPV E LESÕES ASSOCIADAS. **DST–J bras Doenças Sex Transm**, v. 20, n. 2, p. 132-140, 2008.

INCA. Intervenções de enfermagem no controle do câncer. 2009. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/enfermagem/docs/cap5.pdf>>

Instituto Nacional de Cancer Jose Alencar Gomes da Silva. Coordenacao de Prevencao e Vigilancia. Divisao de Deteccao Precoce e Apoio a Organizacao de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: <<http://colposcopia.org.br/files/consensos/diretrizesparaorastreatmentodocancerdocolodoutero2016corrigido-1448538996.pdf>> Acessado em: 01/11/17

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Controle do câncer do colo do útero. 2015. **Disponível em:** http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/conceito_magnitude Acessado em: 04/07/2017

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA (CONPREV). Falando sobre câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002. **Disponível em:** http://www.inca.gov.br/publicacoes/falando_cancer_colo_uterio.pdf . Acessado em: 17/09/2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA, 2011. **Disponível em:** http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf >Acessado em: 20/03/17.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero. 2010. **Disponível em:** http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/PROGRAMA_UTERO_internet.PDF > Acessado em: 02/07/2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. HPV e câncer – Perguntas mais frequentes. 2017. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes > Acessado em: 18/02/2017

IRAZABAL, Lucrecia Contreras. Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH); ¿Cuál será su impacto en Venezuela?. **Salus**, v. 11, n. 2, p. 3-4, 2007.

JORGE, Roberta Jeane Bezerra et al. Exame Papanicolaou: sentimentos relatados por profissionais de enfermagem ao se submeterem a esse exame. **Ciência & Saúde Coletiva**,

v. 16, n. 5, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n5/a13v16n5.pdf>>
Acessado em: 16/11/2016.

LETO, Maria das Graças Pereira et al. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, 2011..Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000200014> Acessado em :10/11/2016

LOPASCHUK, Catharine C. New approach to managing genital warts. **Canadian Family Physician**, v. 59, n. 7, p. 731-736, 2013.

MACEDO, Mirian Helena Hoeschl Abreu; SILVA FILHO, Agnaldo Lopes da; MAGALHÃES, Isis Maria Quezado Soares. Prevenção de câncer de colo uterino: desafios de uma década. **Comun. ciênc. saúde**, v. 22, n. sup. esp. 1, p. 121-127, 2011. Disponível em : <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/artigos/prevencao_cancer_colo_uterino.pdf >.
Acessado em: 13/09/2016.

MENDONÇA, Vilma Guimarães de et al. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. **Rev. bras. ginecol. obstet**, v. 30, n. 5, p. 248-255, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032008000500007>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Controle do câncer do colo uterino.2001. **Disponível em:** <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cancer_uterio.pdf > Acessado em: 15/05/17

MUNOZ, Nubia et al. HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, v. 24, p. S1-S10, 2006.

NASCIMENTO, Rafaella Gontijo do; ARAÚJO, Alison. Falta de periodicidade na realização do exame citopatológico do colo uterino: motivações das mulheres. **REME rev. min. enferm**, v. 18, n. 3, p. 557-564, 2014. Disponível em: <<http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/946> > Acessado em: 15/10/17.

PARTRIDGE, Jeffrey M.; KOUTSKY, Laura A. Genital human papillomavirus infection in men. **The Lancet infectious diseases**, v. 6, n. 1, p. 21-31, 2006.

SAUDER, Daniel N. et al. Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations. **Sexually transmitted diseases**, v. 30, n. 2, p. 124-128, 2003.

SCHEURER, M. E.; TORTOLERO-LUNA, G.; ADLER-STORTHZ, K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 15, n. 5, p. 727-746, 2005.

SINGH, Sandeep; JOHNSON, Jackie; CHELLAPPAN, Srikumar. Small molecule regulators of Rb-E2F pathway as modulators of transcription. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1799, n. 10, p. 788-794, 2010.

SOARES, Marilu Correa et al. Câncer de colo uterino: caracterização das mulheres em um município do sul do Brasil. **Escola Anna Nery**, v. 14, n. 1, p. 90-96, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ean/v14n1/v14n1a14>>. Acessado em: 02/04/17.

SOUTO, Rafael; FALHARI, Júlio Pedro Borgo; CRUZ, A. D. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 2, p. 155-160, 2005.

STOCKFLETH, E. et al. Topical Polyphenon® E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. **British Journal of Dermatology**, v. 158, n. 6, p. 1329-1338, 2008.

WILEY, D. J. et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, n. Supplement_2, p. S210-S224, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes**. World Health Organization, 2007. Disponível em: <www.who.int/cancer/modules/Prevention%20Module.pdf>. Acessado em: 20/09/17.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **National cancer control programmes: policies and managerial guidelines**. World Health Organization, 2002.

YANOFSKY, Valerie R.; PATEL, Rita V.; GOLDENBERG, Gary. Genital warts: a comprehensive review. **The Journal of clinical and aesthetic dermatology**, v. 5, n. 6, p. 25, 2012.

YAZIGI, I. et al. Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH). **Rev. Méd. Clín. Condes**, v. 18, n. 4, p. 400-406, 2007.