

**MARIANA PATRÍCIO DE OLIVEIRA**

UNIVERSIDADE PAULISTA -GO

marii\_2389@hotmail.com

**DANIELA ARAÚJO CUNHA PASSOS**

ASSOCIAÇÃO GOIANA DE COMBATE AO CÂNCER

daniac.passos@gmail.com

**CLÁUDIO MARANHÃO PEREIRA**

UNIVERSIDADE PAULISTA -GO

calaudiomaranhao@hotmail.com

**VIRGÍNIA FARIAS ALVES**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

VI.NZ@TERRA.COM.BR



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
Endereço: BR-153 – Quadra Área  
75.132-903 – Anápolis – revista.prp@ueg.br

Coordenação:

GERÊNCIA DE PESQUISA

Coordenação de Projetos e Publicações

Revisão Bibliográfica

Recebido em: 13/07/2012

Avaliado em: 03/12/2012

Publicação: 20 de Dezembro de 2012

## **A ASSOCIAÇÃO ENTRE O VÍRUS HPV E O DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA DE COLO UTERINO**

### **RESUMO**

O câncer do colo do útero representa, no Brasil, o segundo tipo de câncer mais freqüente e a quarta causa de morte por câncer entre as mulheres, apesar de ser passível de cura quando detectado precocemente através do Exame Preventivo ou Papanicolaou. Sabe-se que a doença está diretamente associada a diversos fatores de risco, como início precoce da atividade sexual, número de parceiros e seu comportamento sexual e o fator mais importante, à persistência do vírus do Papiloma Humano (HPV) de alto risco oncogênico na região cervical, em especial os HPV 16 e 18, responsáveis por cerca de 70% dos casos da doença. O presente trabalho faz uma breve revisão sobre a importância do HPV na etiologia do câncer de colo uterino além de discorrer sobre as vacinas profiláticas contra a infecção pelo HPV.

**Palavras-Chave:** HPV de alto risco; câncer de colo de útero; exame preventivo.

### **ABSTRACT**

Cancer of the uterine cervix represents, in Brazil, the second most common type of cancer and the fourth leading cause of cancer death among women, despite being capable of cure when detected early through Pap smear. The genesis of the cervical cancer is not fully elucidated, but it is known that the disease is directly associated with several risk factors, such as early onset of sexual activity, number of partners and their sexual behavior and the most important factor: the persistence of high-risk oncogenic Human Papillomavirus (HPV) in cervical region, especially HPV 16 and 18, accounting for about 70% of cases of cervical cancer. This paper briefly reviews the importance of HPV in the etiology of cervical cancer as well as describes the prophylactic vaccines against HPV infection.

**Keywords:** high-risk HPV; cervical cancer; Pap smear



## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de cérvix uterina representa, no Brasil, a segunda causa mais frequente de câncer entre as mulheres, com uma estimativa de 17.540 novos casos para o ano de 2012. Apesar de ser passível de cura, especialmente se detectado em suas fases iniciais, representa a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil, com 5.063 óbitos em 2009 (Veiga et al., 2006; INCA, 2011a; INCA, 2011b).

Diversos fatores de risco, como início precoce das atividades sexuais, multiplicidade de parceiros sexuais, uso de anticoncepcionais orais, desnutrição devido à alimentação insuficiente e inadequada, hábitos de higiene e tabagismo estão implicados no desenvolvimento de carcinoma de colo uterino. Porém, já está bem estabelecido que o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença é a infecção persistente pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV), um micro-organismo sexualmente transmissível (Albring et al., 2006; Silva et al., 2009; Reis et al., 2010).

Os HPV são um grupo heterogêneo de vírus. As análises de sequências de DNA têm permitido identificar mais de 100 tipos virais, dos quais cerca de 40 apresentam tropismo pelo trato anogenital (vagina, vulva, colo do útero, pênis, região perianal e anal), sendo que, alguns deles são chamados de HPV de baixo risco oncogênico, por estarem associados principalmente a lesões benignas, como as verrugas genitais, e outros são chamados de HPV de alto risco oncogênico pois estão diretamente relacionados à transformação neoplásica das células epiteliais e ao carcinoma de cérvix uterina (Albring et al., 2006; Bricks, 2007).

Sabe-se que a infecção pelo HPV está frequentemente associada a resultados anormais de citologia. Dessa forma, o principal meio utilizado para o rastreamento do câncer de colo uterino e de suas lesões precedentes é a colpocitologia oncótica ou exame citopatológico do colo uterino, também conhecido por teste de Papanicolaou, um exames simples e barato, que é capaz de detectar a doença em fase pré-maligna ou incipiente, as chamadas lesões intra-epiteliais cervicais de baixo ou alto grau, quando a cura é possível adotando medidas relativamente simples (Oliveira et al., 2003; Veiga et al., 2006; Túlio et al., 2007). Apesar de os programas de rastreamento serem efetivos, o câncer de colo uterino permanece um sério problema de saúde pública, no Brasil e em diversos outros países, devido ao grande número de mulheres que não realizam o exame periodicamente, bem como, devido aos resultados falso negativos e

insatisfatórios encontrados no exame de Papanicolaou (Túlio et al, 2007; INCA, 2011a). Como o carcinoma de colo uterino é uma doença silenciosa, porém evitável, é importante que o governo se preocupe em conscientizar a população sobre a necessidade de realização periódica dos exames preventivos.

Considerando que o presente estudo constituiu-se de uma revisão bibliográfica, os objetivos propostos foram: descrever o vírus HPV sob o ponto de vista morfológico, citar os principais tipos oncogênicos, relacionar a importância do HPV na etiologia do câncer do colo do útero, além de discorrer sobre as vacinas profiláticas contra a infecção pelo HPV. A pesquisa foi realizada entre junho e dezembro de 2011 nas bases de dados LILACS e SciELO.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. O VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO

Os HPV são vírus que infectam células epiteliais e são capazes de induzir hiperplasia, papilomatose e lesões verrucosas na pele e mucosas de animais e humanos, sendo espécie-específicos (Oliveira et al., 2003; Silva et al., 2009; Nakagawa et al., 2010).

Esses vírus são membros da família *Papillomaviridae* (antiga *Papovaviridae*). Apresentam simetria icosaédrica, não são envelopados e seu genoma é constituído por cerca de 8000 pares de bases distribuídos num duplo filamento circular. O genoma viral pode ser dividido em três regiões. A região LCR (*long control region*), localizada entre os genes L1 e E6, contém a sequência de origem da replicação e as sequências estimuladoras e repressoras da transcrição viral. As regiões codificadoras são denominadas ORF (*open reading frames*), e são divididas em uma região precoce (*early*) contendo sete ou oito genes funcionais precoces (E1 a E8) relacionados à replicação do DNA viral e transformação das células infectadas e uma região tardia (*late*) que contém dois genes estruturais tardios (L1 e L2) que codificam as proteínas do capsídeo viral (FEBRASGO, 2002; Rosa et al., 2009).

Os HPV podem ser classificados com base em suas características genéticas e em seu potencial oncogênico. A partir de análises de sequências de

DNA, hoje mais de 100 tipos de HPV são conhecidos. Considera-se que seja um novo tipo viral quando as sequências nucleotídicas dos genes L1, E6 e E7 diferem em mais de 10% (Souto et al., 2005).

Com relação à oncogenicidade, dentre os HPV que afetam a região anogenital, os números 6, 11, 42, 43 e 44 normalmente não oferecem risco oncogênico sendo classificados como HPV de baixo risco. São comumente encontrados em lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau e em verrugas genitais, sendo que o HPV 6 e o HPV 11 são responsáveis por 90% dos casos de condiloma acuminado (Zampirolo et al., 2007; Rosa et al., 2009). Os HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 63, 66, 68

são considerados de alto risco oncogênico e estão associados especialmente às lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e ao câncer cervical, uma vez que seu DNA é detectado na maioria dos espécimes de câncer cervical invasivo (Rivoire et al., 2006; Túlio et al., 2007). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a *Internacional Agency for Research on Cancer* (IARC) os HPV 16 e 18 representam os tipos mais frequentes e respondem por aproximadamente 70% dos casos de câncer do colo do útero no mundo todo, seguidos pelos HPV 45 e HPV 31 (Martins et al., 2007). Os HPV de alto risco também são frequentemente encontrados no câncer de pênis, câncer anal e em câncer de orofaringe (FEBRASGO, 2002; Oliveira et al., 2003; Bricks et al., 2007; Reis et al., 2010).

## 2.2. PATOGÊNESE DA INFECÇÃO

O HPV é o micro-organismo sexualmente transmissível mais comum em todo o mundo (Silva et al., 2009; INCA, 2011a). Na grande maioria dos casos as lesões por eles provocadas regredem espontaneamente, porém, em uma pequena proporção das mulheres a infecção torna-se persistente e pode evoluir para lesão intraepitelial escamosa e, posteriormente, câncer.

Após a entrada do HPV no núcleo celular, o DNA viral pode ou não se integrar ao DNA da célula hospedeira. A presença do DNA viral separado do genoma celular (forma episomal) ocorre nos tumores benignos como as verrugas genitais e lesões menos graves. O DNA viral na forma linear integrada ao genoma celular é observado nas lesões mais graves e no carcinoma invasivo (Souto et al., 2005, Albring et al., 2006).

Para a integração do DNA viral ao genoma celular ocorre uma clivagem do DNA circular do vírus entre os genes E1e E2, com conseqüente desregulação da função desses genes. O produto da transcrição de E2 regula a expressão das proteínas dos genes E6 e E7 também conhecidas por oncoproteínas, as quais são muito ativas e interferem intensamente no ciclo celular, sendo as principais proteínas relacionadas à carcinogênese mediada pelo HPV (Souto et al., 2005; Rosa et al., 2009; Esquenazi et al., 2010). As oncoproteínas E6 e E7 atuam sobre as proteínas supressoras de tumor p53 e a pRb (proteína do retinoblastoma), respectivamente, que previnem a transformação celular, interrompendo sua divisão e proliferação, levando à perda da função de ambas as proteínas e induzindo a manutenção do fenótipo transformado (Rivoire et al., 2006; Esquenazi et al., 2010). Dessa forma, as interações entre as proteínas virais e as proteínas celulares provocam alteração no controle do ciclo celular fazendo da infecção viral um potente fator de iniciação e promoção de tumores (Reis et al., 2010).

### **2.3. OUTROS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA DE COLO UTERINO**

Desde a década de 90 a infecção por HPV de alto risco oncogênico é reconhecida pela OMS como uma condição necessária, mais não suficiente, para o desenvolvimento de tumor de cérvix uterina. Estima-se que 80% das mulheres adquiram pelo menos uma infecção pelo HPV durante sua vida, até 50% das quais serão por HPV de alto risco oncogênico. O HPV apresenta um tropismo pelas células metaplasias imaturas da zona de transformação, na porção basal do epitélio, às quais infectam e induzem à transformação neoplásica (Martins et al., 2007; Fedrizzi et al., 2008). Porém, para a progressão e manutenção das lesões, é preciso, além da persistência do HPV, sua associação a diversos co-fatores de risco que incluem fatores relacionados ao vírus (carga viral, tipo viral), fatores do próprio hospedeiro (idade da sexarca, multiplicidade de parceiros, comportamento sexual do parceiro, resposta imunológica) riscos ambientais (uso de anticoncepcionais orais, tabagismo, infecções concomitantes por outros micro-organismos sexualmente transmissíveis) (Murta et al., 1999; Martins et al., 2007; INCA, 2011a).

O início precoce das atividades sexuais aumenta a chance de desenvolvimento de lesões que precedem o câncer cervical, possivelmente

devido ao fato de o epitélio cervical ser mais vulnerável na adolescência como consequência da imaturidade biológica da cérvix antes dos 18 anos. Além disso, mulheres com sexarca precoce costumam ter um maior número de parceiros sexuais durante a vida, o que contribui para a exposição ao HPV. Acredita-se que a maior parte das mulheres que desenvolve câncer cervical tenha iniciado suas atividades sexuais antes dos 18 anos (Murta et al., 1999; Martins et al., 2007).

O número de parceiros e os hábitos sexuais do parceiro sexual são fatores intimamente relacionados ao desenvolvimento do câncer de cérvix uterina, uma vez que aumentam chance de infecção por HPV de alto risco. Estudos relatam que parceiros sexuais de mulheres com câncer de colo uterino apresentaram diversas infecções genitais e, até mesmo, câncer de pênis (Murta et al., 1999; Bezerra et al., 2005; Albring et al., 2006).

Alguns autores afirmam que a associação entre o uso de anticoncepcionais orais por período prolongado e desenvolvimento de tumores de cérvix uterina é controversa, especialmente porque a maioria das mulheres que faz uso de contraceptivos orais deixa de usar o preservativo que atua como uma barreira contra diversos micro-organismos sexualmente transmissíveis, inclusive o HPV (Anjos et al., 2010). Porém, já foi demonstrado que o uso de contraceptivos orais por período superior a cinco anos aumenta a chance de desenvolver lesões intraepiteliais de alto grau e câncer cervical. Acredita-se que os hormônios possam influenciar a progressão da infecção por promoverem a integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro e estimular a transcrição dos oncogenes virais E6 e E7 envolvidos na carcinogênese (Castellsague et al., 2003; Rosa et al., 2009).

O tabagismo como um co-fator de risco para o desenvolvimento de lesões intraepiteliais e câncer está relacionado à frequência e tempo de exposição ao cigarro. Há evidências biológicas de que a nicotina e outros carcinógenos próprios do tabaco tenham sido encontrados em células cervicais de mulheres fumantes. A exposição direta do DNA das células epiteliais aos agentes carcinogênicos do cigarro provoca danos ao DNA. Além disso, uma elevada concentração de derivados do cigarro tem sido relacionada à depressão das células de Langerhans responsáveis pela ativação da imunidade celular local contra o HPV (Prokopczyk et al., 1997; Anjos et al., 2010).

A ocorrência de outras DST (doenças sexualmente transmissíveis) como o herpes simples, gonorreia, tricomoníase e, especialmente a infecção por *Chlamydia trachomatis*, têm sido relacionadas à carcinogênese cervical. Apesar de o papel das DST e seus efeitos biológicos no desenvolvimento das lesões precursoras e do câncer de colo uterino não serem bem compreendidos, a presença de processo infeccioso cervical crônico pode comprometer a integridade da pele e mucosa genital devido à produção indireta de espécies reativas de oxigênio, o que ativa a cascata inflamatória, diminuindo a imunidade celular e promovendo a angiogênese, favorecendo, dessa forma, a infecção persistente pelo HPV (Bezerra et al., 2005; Rosa et al., 2009).

## 2.4. VACINAS PREVENTIVAS CONTRA A INFECÇÃO POR HPV

A introdução do Papanicolaou como teste de rastreamento de carcinoma de colo uterino proporcionou uma redução significativa nas taxas de incidência e nos índices de mortalidade por câncer do colo do útero nos países desenvolvidos, pois, como a doença progride de uma maneira lenta (entre 10 e 20 anos, em média), a detecção precoce das lesões permite o tratamento e a cura na grande maioria dos casos (Bricks, 2007; Túlio et al., 2007). Apesar disso, especialmente nos países com poucos recursos para a implementação de programas de prevenção do câncer de colo uterino, a doença permanece como um grave problema de saúde pública constituindo uma importante causa de morte em mulheres, o que torna essencial a busca de novas estratégias para prevenir a doença (INCA, 2011a).

A imunização para prevenção contra a infecção por alguns tipos virais tem surgido como alternativa para impedir a instalação do processo infeccioso (Nadal e Manzione, 2006; Derchain e Sarian, 2007). Existem duas vacinas profiláticas em uso contra a infecção pelo HPV. Ambas são constituídas por subunidades virais inativas. O antígeno utilizado na produção das vacinas é a proteína L1 do capsídeo viral, produzida através da tecnologia do DNA recombinante. Esses antígenos são altamente imunogênicos e capazes de se reorganizar espontaneamente, formando partículas semelhantes ao vírus (*virus like particles* – VLP), não infecciosas e não oncogênicas, uma vez que são destituídas de DNA, o que as torna inócuas (Bricks, 2007; Derchain e Sarian, 2007, Rosa et al., 2009). A presença das VLP estimula a produção de anticorpos neutralizantes específicos contra as proteínas do capsídeo viral (L1) que serão liberados através da mucosa genital, visando

prevenir a infecção primária ou persistente, impedindo a instalação do processo infeccioso (Silva et al., 2009).

As vacinas preventivas regulamentadas para uso na população de diversos países, inclusive o Brasil, são a vacina bivalente Cervarix® produzida pela Glaxo Smith Kline (Rixensart, Bélgica) que atua contra os vírus 16 e 18 e é indicada para mulheres de 10 a 19 anos e a vacina tetravalente ou quadrivalente Gardasil® (*guardian of squamous intraepithelial lesion*) da Merck Sharp & Dohme (New Jersey, Estados Unidos), desenvolvida para prevenir a infecção pelos tipos virais mais comuns responsáveis pelas verrugas genitais (HPV 6 e 11) e pelo câncer do colo do útero (HPV 16 e 18), sendo recomendada para mulheres de 9 a 26 anos (Nadal e Manzione, 2006; Derchain e Sarian, 2007; Silva et al., 2009; Simões, 2010). Ambas devem ser administradas em três doses por via intramuscular.

A incorporação da vacina contra o HPV no sistema público de saúde está em discussão pelo Ministério da Saúde e pode, futuramente, ser uma ferramenta muito útil no controle e redução do carcinoma de colo uterino. Entretanto, são necessários estudos minuciosos para a avaliação de custos, efetividade e planejamento, antes de se tomar essa decisão (Derchain e Sarian, 2007; INCA, 2011a).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presença do HPV está diretamente associada ao desenvolvimento do câncer de colo de útero, sendo considerada o principal fator de risco para a doença. É fato reconhecido pela OMS que a mortalidade por câncer do colo do útero seja evitável, uma vez que o diagnóstico e tratamento das lesões precursoras permitem a cura em 100% dos casos diagnosticados. Entretanto, a doença ainda apresenta uma taxa de mortalidade preocupante no Brasil, e nos demais países em desenvolvimento, pois, apesar dos avanços nas técnicas de diagnóstico, o acesso da população a eles continua deficiente. Como o carcinoma de colo uterino é uma doença silenciosa, é importante que as entidades responsáveis pela saúde da população façam investimentos em capacitação profissional e educação da população, uma vez que a realização periódica de exames preventivos permite reduzir a mortalidade por câncer na população de risco.

### 3. REFERÊNCIAS

ALBRING, L. L. A., JAIME, E. B., VERA, R. A. V. O câncer do colo do útero, o Papilomavírus Humano (HPV) e seus fatores de risco e as mulheres indígenas Guarani: estudo de revisão. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 38, n. 2, p. 87-90, 2006.

ANJOS, S. J. S. B.; VASCONCELOS, C. T. M.; FRANCO, E. S.; ALMEIDA, P. C.; PINHEIRO, A. K. B. Fatores de risco para câncer de colo do útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia. **Revista da Escola de Enfermagem - USP**, v. 44, n. 4, p. 912-920, 2010.

BEZERRA, S. J. S.; GONÇALVES, P. C.; FRANCO, E. S.; PINHEIRO, A. K. B. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. DST - **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 17, n. 2, p. 143-148, 2005.

BRICKS, L. F. Vacina HPV: nova perspectiva na prevenção de câncer. **Pediatria**, v. 29, n. 2, p. 154-156, 2007.

CASTELLSAGUE, X.; MUÑOZ, N.; CHAPTER, S. Cofactors in humampapilomavirus carcinogenesis - role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 31, p. 20-28, 2003.

DERCHAIN, S. F. M. ; SARIAN, L. O. Z. Vacinas profiláticas para o HPV. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**, v. 29, n. 6, p. 281-284, 2007.

ESQUENAZI, D.; BUSSOLOTI, F. I.; CARVALHO, M. G. C.; BARROS, F. S. A frequência do HPV na mucosa oral normal de indivíduos sadios por meio da PCR. **Brazilian Journal Otorhinolaryngology**, v. 76, n.1, p. 78-84, 2010.

FEBRASGO - Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento; 2002. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/arquivos/diretrizes/079.pdf>. Acesso em 12 dez. 2011.

FEDRIZZI, E. N.; SCHLUP, C. G.; MENEZES, M. E.; CAMPOS, M. O. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em mulheres de Florianópolis, Santa Catarina - **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 20, n. 2, p. 73-79, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. INCA. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. Rio de Janeiro; 2011a. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes\\_rastreamento\\_cancer\\_colo\\_utero.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_utero.pdf). Acesso em 10 jun. 2011.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. INCA. Estimativa 2012. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2011b. Disponível em:

<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2012/>. Acesso em 10 dez. 2011.

MARTINS - ROTELI, M. C.; LONGATTO, F. A.; HAMMES, L. S.; DERCHAIN, S. F. M.; NAUD, P., MATOS, J. C. *et al.* Associação entre idade ao início da atividade sexual e subsequente infecção por papilomavírus humano: resultados de um programa de

- rastreamento brasileiro. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 11, p. 580-587, 2007.
- MURTA, E. F. C.; FRANCA, H. G.; CARNEIRO, M. C.; CAETANO, M. S. S. G.; ADAD S. J.; SOUZA, M. A. H. Câncer do Colo Uterino: Correlação com o Início da atividade Sexual e Paridade. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 21, n. 9, p. 555-559, 1999.
- NADAL, S. R.; MANZIONE, C. R. Vacinas Contra o Papilomavirus Humano. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 26, n. 3, p. 337-340, 2006.
- NAKAGAWA, J. T. T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 2, p. 307-311, 2010.
- OLIVEIRA, M. C.; SOARES, R. C.; PINTO, L. P.; COSTA, A. L. L. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 69, n. 4, p. 553-559, 2003.
- PROKOPCZYK, B.; COX, J. E.; HOFFMANN, D.; WAGGONER, E. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 89, p. 868-873, 1997.
- REIS, A. A. S.; PAULA, L. B.; PAULA, A. A. P.; SADDI, V. A. , CRUZ, A. D. Aspectos clínico-epidemiológicos associados ao câncer de pênis. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 15, n. 1, p. 1105-1111, 2010.
- RIVOIRE, W. A.; CORLETA, H. V. E.; BRUM, I. S.; CAPP, E. Biologia molecular do câncer cervical. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v.6, n. 4, p. 447-451, 2006.
- ROSA, M. I.; MEDEIROS, L. R.; ROSA, D. D.; BOZZETI, M. C.; SILVA, F. R.; SILVA, B. R. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 953-964, 2009.
- SILVA, M. J. P. M. A.; GONÇALVES, A. K. S.; GIRALDO, P. C.; PONTES, A. C.; DANTAS, G. L.; SILVA, R. J. O. et al. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. **Femina**, v. 37, n.10, 2009.
- SIMÕES, C. B. Vacinas contra o HPV: Uma visão crítica. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 15, n. 2, p. 92-95, 2010.
- SOUTO, R. S.; JÚLIO, P. B. F. B.; APARECIDO, D. C. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 2, p. 155-160, 2005.
- TÚLIO, S.; PEREIRA, L. A.; NEVES, F. B.; PINTO, A. P. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 1, p. 31-35, 2007.

VEIGA, F. R.; RUSSOMANO, F.; CAMARGO, M. J.; MONTEIRO, A. C. S.; REIS, A.; TRISTÃO, M. A. Prevalência das lesões intra-epiteliais de alto grau em pacientes com citologia com diagnóstico persistente de ASCUS. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**, v. 28, n. 2, p. 75-80, 2006.

ZAMPIROLO, J. A.; MERLIN, J. C.; MENEZES, M. E. Prevalência de HPV de baixo e alto risco pela técnica de biologia molecular (Captura Híbrida II®) em Santa Catarina. **Revista Brasileira de análises Clínicas**, v. 39, n. 4, p. 265-268, 2007.

---

Mariana Patrício de Oliveira - Possui graduação pela Universidade Paulista(2011). Atualmente é estagiária da Universidade Paulista. Tem experiência na área de Farmácia.

---

*Daniela Araújo Cunha Passos - Possui graduação em Farmácia(1995)/Bioquímica(1997) pela Universidade Federal de Goiás. Mestre em Biologia, com área de concentração em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Goiás. Atualmente é pesquisadora-colaboradora do Laboratório de Oncogenética e Radiobiologia da Associação de Combate ao Câncer em Goiás. Tem experiência na área de Bioquímica, com ênfase em Bioquímica Clínica, Biologia Molecular e Biotecnologia, além de Farmacologia e Fisiologia*

---

*Cláudio Maranhão Pereira - Possui graduação em Odontologia pela Universidade Federal de Goiás (1996), mestrado em Estomatopatologia pela Universidade Estadual de Campinas (2002) e doutorado em Estomatopatologia pela Universidade Estadual de Campinas (2004). Atualmente é Coordenador do curso de Odontologia da Universidade Paulista, campus Brasília, UNIP-DF, professor titular de Estomatologia, Farmacologia e Patologia do curso de Odontologia da Universidade Paulista, campus Flamboyant-Goiânia/GO. Tem experiência nas áreas de saúde, com ênfase em Patologia Oral, Patologia Bucal, Estomatologia, Farmacologia e Pacientes com Necessidades Especiais.*

---

*Virgínia Faria Alves - Professora Adjunta da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Goiás.*