

A RELAÇÃO DO VIRUS HPV COM O CANCER DE COLO DE ÚTERO

Adriane Policarpo Rose Guedes ¹; Priscila Trajano da Silva¹; Jeane Karla de Mendonça Mota².

¹Discente da Faculdade Maurício de Nassau, Campina Grande - PB

²Docente da Faculdade Maurício de Nassau, Campina Grande - PB

Resumo: HPV como um vírus DNA pertencente ao grupo do papilomavírus, da família Papillomaviridae. Apresenta tropismo pelo epitélio escamoso, como pele e mucosas, acometendo também o epitélio cilíndrico. O período de incubação é extremamente variável, de dois semanas até cerca de oito meses, com média de 3 meses. A infecção pelo HPV no colo ocorre pelo contato direto e é geralmente um quadro assintomático podendo ocorrer em três fases distintas: clínica, subclínica e latente. O objetivo dos estudo é caracterizar a produção científica nacional sobre a relação do HPV com o câncer do colo uterino além de identificar a relação do Papiloma Vírus Humano (HPV) com o câncer do colo de útero. **Metodologia:** Foram pesquisados 24 artigos científicos sobre o tema, todos eles produzidos por pesquisadores brasileiros, sendo o mais antigo de 2000 e o mais recente de 2012. **Resultados e discussão:** Existem 15 subtipos de HPV que são considerados de alto risco para o câncer do colo de útero. Porém, como já referido, pelo menos 70% dos casos de câncer são causados apenas pelos subtipos HPV-16 e HPV-18. Quanto mais tempo uma mulher permanece infectada pelo HPV, maior é o risco dela desenvolver câncer. Os vírus, associados a substâncias químicas e radiação, parecem ser as causa de câncer. **Conclusão:** A análise dos artigos evidenciou que atualmente é amplamente aceito o HPV como agente etiológico do câncer do colo uterino. Com a introdução da citologia oncótica cérvico-vaginal, houve uma importante redução da morbimortalidade por câncer cervical; porém, essa doença continua sendo um sério problema de saúde, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, devido a várias falhas nos programas de prevenção, em que apenas uma pequena parte da população é adequadamente triada.

Palavras-Chave: Papilomavirus humano (HPV), Câncer de colo de útero, Câncer.

Introdução:

A temática do vírus HPV com o câncer do colo de útero é um dos temas mais sensíveis para a sociedade atual, além de ser um tema sensível é também uma preocupação cada vez mais presente entre as entidades responsáveis pela saúde coletiva da população, no entanto o combate ao câncer de colo de útero teve significativos avanços após a confirmação do papel etiológico do vírus HPV sobre a doença.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2006), o câncer do colo do útero é a terceira neoplasia mais comum entre as mulheres, sendo a quarta causa de morte por câncer, apesar de ser uma das poucas neoplasias que pode ser prevenidas. É uma doença de longa evolução, podendo ser detectada em fases precoces. O pico de incidência do câncer do colo uterino ocorre em média 10 a 20 anos após a infecção pelo HPV. As estimativas da incidência de câncer no Brasil apontam a ocorrência de 19.260 casos novos de câncer do colo uterino para o ano de 2006.

A associação existente entre o papilomavirus humano (HPV) e o carcinoma escamoso cervical está sendo investigado há muitos anos. Hoje se

sabe do papel central deste vírus na carcinogênese cervical e a afirmação de que não existe câncer do colo sem que o HPV se faça presente (PINTO et al., 2002; NICOLAU, 2003). A infecção do HPV foi reconhecida como a principal causa de câncer do colo uterino pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1992.

A compreensão do HPV é de fundamental importância para o controle do câncer do colo uterino.

Apresentamos aqui uma revisão integrativa da literatura nacional em que se procurou identificar estudos que apontassem os fatores de relação do HPV com o câncer do colo uterino e contribuíssem para fundamentar a melhoria de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento.

Este estudo tem como objetivo caracterizar a produção científica nacional sobre a relação do HPV com o câncer do colo uterino além de identificar a relação do Papiloma Vírus Humano (HPV) com o câncer do colo de útero e fazer uma análise de uma bibliografia selecionada da relação do vírus HPV com o câncer do colo de útero. Optamos por realizar uma revisão integrativa sobre a produção científica acerca da relação do HPV com o câncer do colo uterino e levantar aspectos da infecção do vírus que influenciam no

curso natural do câncer de colo de útero tais como: a tipologia do vírus, a duração e a persistência da infecção além de associar com as manifestações das lesões precursoras até a evolução da neoplasia. Salientar a importância do exame colpocitológico como prevenção e tratamento da doença; Discorrer sobre as inovações tecnológicas e avanços da indústria químico-farmacêutica para a prevenção e tratamento da doença.

MATERIAL E MÉTODOS: Foram pesquisados 24 artigos científicos sobre o tema HPV e câncer do colo uterino, todos eles produzidos por pesquisadores brasileiros, publicados em periódicos nacionais no período entre 2000 e 2012 e indexados nas bases de dados Lilacs e Scielo, sendo assim, produzindo um trabalho com seguinte tema “A relação do vírus HPV com o câncer do colo de útero no Brasil”.

Resultados e Discussão:

Historicamente, a associação do vírus HPV com o câncer de colo de útero começou em 1949, quando o patologista George Papanicolaou introduziu o exame mais difundido no mundo para detectar a doença, o exame Papanicolaou. Esse exame permitiu identificar mulheres com alterações

celulares pré-maligna, possibilitando observar uma associação da atividade sexual com o desenvolvimento do câncer de colo de útero. No entanto, somente na década de 70, o conhecimento acerca da etiologia da doença teve considerável avanço. Estudos constataram que tal associação implicava na presença de um agente etiológico de transmissão sexual. Harold zur Hausen, um infectologista alemão, constatou que o Papiloma Vírus Humano (vírus HPV) poderia ser esse agente estabelecendo inicialmente a relação do vírus com as verrugas e condilomas. Somente anos mais tarde, o vírus foi relacionado com o desenvolvimento do carcinoma de colo de útero.

O câncer do colo do útero, também chamado de câncer de colo uterino, câncer de cérvix uterino ou câncer cervical, é o segundo tipo de câncer mais comum no sexo feminino, perdendo apenas para o câncer de mama. Mais de 90% das neoplasias malignas do colo do útero são causados pelo vírus HPV, uma infecção transmitida pela via sexual e atualmente pode ser prevenida através de vacina.

O QUE É HPV?

Naud et al. (2000), Alvarenga et al. (2000) e Novaes et al. (2002) definem o HPV como um vírus DNA pertencente ao grupo do papilomavírus, da família Papillomaviridae. É um vírus pequeno com cerca de 55 nm de diâmetro e apresenta tropismo pelo epitélio escamoso, como pele e mucosas, acometendo também o epitélio cilíndrico.

O período de incubação é extremamente variável, de 2 semanas 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).

A infecção pelo HPV no colo ocorre pelo contato direto e geralmente um quadro assintomático (ALVARENGA et al., 2000) e pode ocorrer em três fases distintas: clínica, subclínica e latente. Na grande maioria dos casos há desaparecimento espontâneo do vírus dos locais de infecção.

A classificação ocorre pela capacidade do vírus (potencial oncogênico) de se interagir ao genoma celular (NAUD et al., 2000; FERNANDES et al., 2004). Naud et al. (2000) classificam como baixo risco, risco intermediário, alto

risco e risco indeterminado; Bagarelli e Oliani (2004) classificam em baixo, médio e alto risco e ambos relatam mais de 100 tipos diferentes de vírus, sendo que aproximadamente 1/3 infectam o trato genital. Carneiro et al. (2004) citam mais de 120 tipos já identificados e juntamente com Fernandes et al. (2004) e Novaes et al. (2002) classificam em baixo e alto risco.

Outros autores como Jordão et al. (2003), Bigio et al. (2002), Dobo et al. (2002) e Bringhenti et al. (2001) classificam em baixo, alto e risco intermediário.

O HPV tipos 16 e 18 são os mais comumente associados ao câncer cervical.

HPV TEM CURA?

De acordo com o INCA (2006), o câncer do colo do útero é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, chegando perto de 100%, quando diagnosticado precocemente. A maioria dos casos de infecção pelo HPV são assintomáticos e transitórios. Após 2 anos, 80 a 90% dos pacientes curam-se espontaneamente, apenas pela ação do seu sistema imunológico. Portanto, para a maioria das mulheres, o HPV tem

cura, e ela ocorre sem a necessidade de qualquer tratamento.

Os problemas surgem nos restantes 10 a 20% que não conseguem se livrar do HPV e desenvolvem infecção permanente pelo vírus. São estas pacientes que correm risco de desenvolver o câncer de colo uterino (NETO et al., 2000, p.39).

Segundo Bagarelli e Oliane (2004) e Alvarenga et al. (2000). Em geral, são necessários cerca de 20 anos de infecção para que o Papilomavírus humano possa provocar um câncer do colo de útero. Por este motivo, o exame preventivo regular com o ginecologista é importante para detectar precocemente qualquer sinal de lesão maligna em desenvolvimento

Utagawa et al. (2000) reforçam a importância dos Programas de Prevenção do Câncer Ginecológico, entre eles a educação sexual para adolescentes, devido ao aumento progressivo de casos de lesões de baixo grau neste grupo.

Alvarenga et al. (2000) e Nicolau Revista APS, v.9, n.2, p. 128-135, jul./dez. 2006 11 (2003) também citam as ações em saúde sexual para efetivar

medidas de prevenção de infecção pelo HPV e para coibir infecções recorrentes.

Segundo Gontijo et al. (2004), se a qualidade e a cobertura do rastreamento e seguimento forem altos, a incidência do câncer cervical pode ser reduzida em até 80%.

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Nenhum tratamento erradica o HPV (NAUD et al., 2000; YAMAMOTO et al., 2002). Naud et al. (2000) esclarecem que o objetivo do tratamento é a remoção da lesão, a melhora clínica e evitar a transmissão do vírus. Não existe tratamento ideal, mas os autores apresentam alternativas de tratamento para lesões clínicas e sub-clínicas.

Lapim et al. (2000) sugerem que lesões cervicais HPV induzidas de baixo grau (HPV/NIC 1) não necessitam de propedêutica e tratamentos agressivos e orienta repetir a coleta em 6 meses. Já as mulheres com NIC 2 e 3 deveriam ser adequadamente tratadas pelo alto 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 clara quando investigar ou tratar a doença, especialmente quando subclínica. As evidências demonstram que a história natural da doença parecer ter seu curso independente em cada um dos parceiros e não há risco de reinfecção.

A vacina anti-HPV constitui uma das maiores vitórias já conseguidas na luta contra o câncer. No dia 08 de junho de 2006, o FDA dos Estados Unidos aprovou a liberação de uma vacina contra o HPV para ser aplicado em mulheres entre 9 e 26 anos de idade e que nunca tiveram contato com o HPV .

O produto do laboratório fabricante Merck Sharp & Dohme, com o nome comercial Gardasil, foi testado em vários países, inclusive no Brasil. A proteção das mulheres que receberam as doses foi de 100% (Agência FAPESP, 2006).

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) deverá aprovar o Gardasil até o final do ano de 2006. A

vacina é feita de uma partícula semelhante ao HPV, mas sem a informação genética do vírus, aumentando a segurança do produto e protegem contra os quatro tipos de vírus (6, 11, 16 e 18) mais comuns na população, reduzindo em 70% os casos de Revista APS, v.9, n.2, p. 128-135, jul./dez. 2006 12 câncer do colo do útero e em 90% os de verrugas genitais; requer três doses para ser eficaz, oferecendo proteção por cerca de 5 anos (INCA, 2006).

ASSOCIAÇÃO ENTRE HPV E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Existem 15 subtipos de HPV que são considerados de alto risco para o câncer do colo de útero. Porém, como já referido, pelo menos 70% dos casos de câncer são causados apenas pelos subtipos HPV-16 e HPV-18. Quanto mais tempo uma mulher permanece infectada pelo HPV, maior é o risco dela desenvolver câncer.

Os vírus, associados a substâncias químicas e radiação, parecem ser as causa de câncer (DOBO et al., 2002; NOVAES et al., 2002). A ação carcinogênica viral associa-se às 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 durante o processo natural do ciclo vital replicam, diferenciam-se em vários tipos e então morrem.

Segundo Bagarelli e Oliane (2004) e Alvarenga et al. (2000), quando o HPV infecta a célula, pode haver interação do seu genoma ao da célula hospedeira imatura, impedindo a diferenciação e maturação celular. A célula transformada contém o DNA viral. Infecção persistente por 10 a 20 anos permite o desenvolvimento de alterações genéticas adicionais e progressão de lesões de baixo, moderado e alto grau para câncer invasor. Revista APS, v.9, n.2, p. 128-135, jul./dez. 2006 8

Novaes et al. (2002) relatam que o resultado da inserção do vírus ao genoma celular é a imortalização das células, ou seja, estas células adquirem a capacidade de reprodução contínua e com número de vezes teoricamente indefinido.

Em estudos utilizando técnicas de

mensuração viral foi confirmado que determinados tipos de HPV são a causa central do desenvolvimento do câncer cervical e seus precursores (BIGIO et al., 2002)

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2006). Outro importante fator de risco é a coinfeção pelo HIV, A associação entre HIV e HPV não só aumenta ainda mais o risco de câncer de colo uterino, como costuma provocar tumores extremamente agressivos, que se propagam rapidamente pelo corpo.

PAPANICOLAU E O DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

O exame de Papanicolau, também conhecido como exame preventivo, é atualmente a forma indicada para o rastreamento do câncer de colo uterino.

O Papanicolau não serve para diagnosticar o câncer, quem faz o diagnóstico é a biópsia do colo do útero. O Papanicolau é apenas um exame de rastreamento, ou seja, ele apenas ajuda o médico a identificar quais são as mulheres com maior risco que precisam ser submetidas à colposcopia e biópsia.

O exame de Papanicolau é feito durante o exame ginecológico, com o auxílio de

um espéculo vaginal (bico de pato). O ginecologista visualiza o colo do útero e, através de uma espátula de madeira e de uma escovinha, colhe material da região. O material coletado contém células do colo uterino, que são enviadas para avaliação microscópica, visando detectar lesões pré-malignas ou lesões malignas ainda em fases iniciais. A coleta de material também serve para realizar a pesquisa do HPV.

Em geral, recomenda-se o exame preventivo anualmente em todas as mulheres sexualmente ativas. Se o Papanicolau identificar células com características pré-malignas, a paciente precisa ser submetida à biópsia do colo do útero.

O QUE É NIC (NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL)

A neoplasia intraepitelial cervical (NIC) é uma lesão pré-maligna, que pode ser identificada pela biópsia do colo uterino. A NIC não é um câncer, mas sim uma lesão do tecido do colo uterino com alto risco de se transformar em um. Dependendo de fatores como tamanho e local da lesão e do subtipo tipo de HPV detectado, as neoplasias intraepiteliais cervicais são divididas em três grupos, em ordem crescente de risco de transformação maligna: NIC 1, NIC 2 e

NIC 3.

A maioria dos casos de NIC 1 curam espontaneamente em um prazo de até 2 anos, não precisando de tratamentos mais agressivos. Os casos de NIC 2 e NIC 3 também curam-se sozinhos com grande frequência, porém, como o risco de progressão para o câncer é mais alto, essas lesões precisam ser tratadas.

Caso a biópsia detecte a presença de uma lesão NIC 2 ou NIC 3, o mais indicado é realizar a excisão da zona onde há alterações pré-malignas das células. É importante salientar que as excisões apenas retiram a parte do tecido com risco de transformação maligna, mas o HPV continuará presente no organismo. Retiramos apenas aquela região onde o tecido é composto por células que podem, a longo prazo, virar câncer.

Se a biópsia identificar a presença de um câncer de colo do útero já estabelecido, faz-se necessária a realização de outros exames, procurando identificar a presença de metástases. Geralmente inicia-se com uma tomografia computadorizada de pelve e abdômen.

VACINA PARA HPV

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA 2012). Naquelas pessoas que desenvolvem infecção permanente pelo HPV, ou seja, que o sistema imunológico não é capaz de eliminar o vírus, não há tratamento curativo disponível. Estas pessoas ficam infectadas pelo vírus pelo resto da vida, estando sempre sob-risco de desenvolverem lesões malignas, principalmente se forem o HPV-16 ou HPV-18. Por isso, o advento da vacina foi um passo importante na luta contra o câncer do colo uterino, pois esta impede a contaminação de pessoas ainda não infectadas.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2012). Existem duas vacinas contra o HPV: uma inclui os subtipos 6, 11, 16 e 18, e outra os 16 e 18. Portanto, a vacina inclui os principais, mas não todos, subtipos relacionados ao câncer de colo uterino. Isso significa que a vacinação não elimina a necessidade do exame preventivo anual já que ela não exclui em 100% o risco de câncer.

A vacinação é feita em três etapas, sendo a segunda e terceira doses administradas 2 e 6 meses após a

primeira.

A vacina tem sido indicada a partir dos 9 anos de idade e deve ser preferencialmente oferecida às meninas sem vida sexual ativa. Lembre-se que a vacina é uma prevenção e não tratamento do HPV. Não adianta vacinar quem já teve contato com o HPV. Por esse motivo, a vacinação em mulheres maiores de 26 anos não tem o mesmo efeito protetor, uma vez que boa parte das pacientes já foi exposta ao HPV durante a sua vida.

Os que são a favor da vacinação em mulheres mais velhas argumentam que mesmo que a vacina não sirva para combater o HPV já existente, ela pode proteger contra outros subtipos que a paciente possa ainda não ter sido exposta.

A vacina não é feita com vírus vivo atenuado e, por isso, é bastante segura. Todavia, como ainda não existem trabalhos comprovando a sua segurança na gravidez, ela não está indicada neste grupo.

Conclusões:

A análise dos artigos evidenciou que atualmente é amplamente aceito o HPV

como agente etiológico do câncer do colo uterino. Com a introdução da citologia oncótica cérvico-vaginal, houve uma importante redução da morbimortalidade por câncer cervical; porém, essa doença continua sendo um sério problema de saúde, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil, devido a várias falhas nos programas de prevenção, em que apenas uma pequena parte da população é adequadamente triada. Atualmente, há uma grande preocupação em relação à melhoria do diagnóstico citopatológico. A utilização de técnicas de biologia molecular, baseadas na pesquisa viral, tem surgido como nova possibilidade de diagnóstico precoce; porém, seu papel ainda está por ser definido. Devem-se continuar as pesquisas na busca de métodos diagnósticos mais sensíveis e de menor custo para dar cobertura a toda população feminina.

Apesar do surgimento da vacinação para prevenção de alguns tipos HPV, o que já é um grande passo para diminuição da incidência de câncer de colo de útero, é preciso que fabricantes, imprensa, profissionais e autoridades de saúde estejam conscientes de sua responsabilidade. É imprescindível esclarecer sob quais condições a vacina pode se tornar um mecanismo eficaz de

prevenção para não gerar uma expectativa irreal de solução do problema e desmobilizar a sociedade e seus agentes com relação às políticas de promoção e prevenção realizadas. Deve-se informar que, segundo as pesquisas, as principais beneficiadas são as meninas que ainda não fizeram sexo; que as mulheres deverão manter a rotina de realização do exame Papanicolau e de diagnóstico de DST; e que, mesmo que a aplicação da vacina ocorra em larga escala, uma redução significativa dos indicadores da doença pode demorar algumas décadas.

Referências:

Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Rev. bras. enferm.** vol.63 n. 2 Brasília Mar./Apr. 2010. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-71672010000200021&script=sci_arttext)

[71672010000200021&script=sci_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-71672010000200021&script=sci_arttext). Acesso em 20 de setembro de 2015.

Instituto Nacional de Câncer INCA. HPV e câncer - Perguntas mais frequentes. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=2687 acesso em 20 de setembro de 2015.

HPV E CÂNCER DO COLO DO ÚTERO. Autor: *Pedro Pinheiro* »

Artigo atualizado em 5 de abril de 2015.

Disponível

em: <http://www.mdsaude.com/2009/09/hpv-cancer-colo-utero.html>. Acesso em 20 de set. 2015.

Papiloma vírus humano (HPV): considerações gerais e bucais. Prof. Caetano Baptista Neto. quarta-feira, abril 18, 2012. Disponível em: <http://estomatologia-artigos.blogspot.com.br/2012/04/papiloma-virus-humano-hpv-consideracoes.html>. Acesso em 20 de set. 2015.

A CORRELAÇÃO DO CÂNCER DO COLO UTERINO COM O PAPILOMAVIRUS HUMANO. **Revista APS**, v.9, n.2, p. 128-135, jul./dez. 2006. Disponível em: <http://www.ufjf.br/nates/files/2009/12/correlacao.pdf>. Acesso em 29 de set. 2015.

PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO DO COLO DO ÚTERO PELO HPV NO BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA. **Rev Saúde Pública**, 2010;44(5):963-74. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n5/1672.pdf>. Acesso em 29 de set. 2015.

AGÊNCIA FAPESP. Coordenação de Heitor Shimizu. Desenvolvido pela Fundação de Amparo à Pesquisa do

Estado de São Paulo. **Apresenta textos sobre assuntos concernentes à política científica e tecnológica.** Disponível em: . Acesso em: 27 jun. 2006.

ALVARENGA, G. C. et al. Papilomavirus humano e carcinogênese no colo do útero. **DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 12, n. 1, p. 28-38, 2000.

BAGARELLI, B.; OLIANI, A. H. Tipagem e estado físico de papiloma vírus humano in situ em lesões intra-epiteliais do colo uterino. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.26, n. 1, p. 59-64, jan./fev. 2004.

BIGIO, C. T. et al. Detecção e tipagem viral para papilomavirus humano: progressos recentes e perspectivas clínicas. **DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v.14, n. 4, p. 32-35, 2002.

BORGES, S. C. V. et al. Taxa de detecção do papilomavirus humano pela captura híbrida II, em mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.26, n. 2, p. 105-110, mar. 2004.

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

BRINGHENTI, M. E. Z. et al. HPV na gênese de lesões cérvico-uterinas- Métodos diagnósticos (Citopatologia – Tipagem viral). **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 33, n. 3, p. 117-120, 2001.

BROOME, M. E. Integrative literature reviews in the development of concepts. In: RODGER, B. L.; KNAFL, K. A. **Concept development in nursing: foundations, techniques and applications. Philadelphia: W.B. Saunders**, 1993.

CARNEIRO, S. C. et al. HPV e câncer do colo uterino. **Revista de Patologia Tropical**, v. 33, n. 1, p. 01-20, jan./jun. 2004.

CORDEIRO, M. R. A. et al. Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p.51-57, fev. 2005.

DISCACCIATI, M. G. et al. Vaginose bacteriana e DNA de papilomavirus humano de alto risco oncogênico em mulheres submetidas a conização com alça diadérmica para tratamento de neoplasia intra-epitelial cervical de alto

grau. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 9, p.721-725 , out. 2004.

DOBO, C. et al. Método de hibridização in situ para detecção da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em regiões de vulva, vagina e colo uterino. **Folha Médica**, v. 121, n. 3, p. 154-164, jul./set. 2002.