



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
CURSO DE LICENCIATURA E BACHARELADO EM ENFERMAGEM**

DIOGO RODRIGUES SOUZA

**A IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO SOBRE PAPILOMAVÍRUS
HUMANO: CONSIDERAÇÕES GERAIS**

CAMPINA GRANDE – PB

2011

DIOGO RODRIGUES SOUZA

**A IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO SOBRE PAPILOMAVÍRUS
HUMANO: CONSIDERAÇÕES GERAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),
apresentado para o Departamento de
Enfermagem da Universidade Estadual
da Paraíba (UEPB), em cumprimento às
exigências para obtenção do título de
Bacharel e Licenciado em Enfermagem.

Orientadora: Prof^a. PhD. Raïssa Mayer Ramalho Catão

CAMPINA GRANDE – PB

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

S729i

Souza, Diogo Rodrigues.

A importância do conhecimento sobre papilomavírus humano [manuscrito]: considerações gerais / Diogo Rodrigues Souza. – 2011.

30 f.: il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2011.

“Orientação: Profa. Dra. Raïssa Mayer Ramalho Catão, Departamento de Farmácia.”

1. Doenças sexualmente transmissíveis. 2. Papilomavírus humano. 3. Lesões condilomatosas. 4. Verrugas genitais. I. Título.

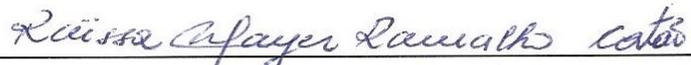
21. ed. CDD 616.951

DIOGO RODRIGUES SOUZA

**A IMPORTÂNCIA DO CONHECIMENTO SOBRE PAPILOMAVÍRUS
HUMANO: CONSIDERAÇÕES GERAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso
(TCC), apresentado ao
Departamento de Enfermagem da
Universidade Estadual da Paraíba
(UEPB), em cumprimento às
exigências para obtenção do título
de Bacharel e Licenciado em
Enfermagem.

Aprovado em 09 de junho _____ de 2011.



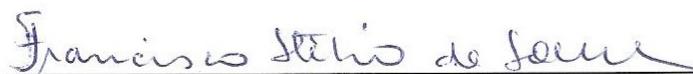
Prof^ª. Dra. Raíssa Mayer Ramalho Catão/UEPB

Orientadora



Prof^ª. Ms. Roberta Lima Gonçalves/UEPB

Examinador



Prof^º. Dr. Francisco Stélio de Sousa/UEPB

Examinador

Dedico

*A minha mãe Fatima Rodrigues por todo o amor e sacrifícios
devotados para mim, com o intuito de me oferecer a melhor
herança: a EDUCAÇÃO!*

Amo a senhora!

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que contribuíram de alguma forma, direta ou indiretamente, para concretização desse trabalho.

Em especial:

A minha família, minha mãe Fatima pelo amor e dedicação, a meu pai Francisco pela paciência, a minha tia Eva por ter sido além de uma mãe, uma irmã e uma amiga, ao meu irmão Davi por aguentar minhas “loucuras” nas horas de estresse e de divertimentos.

A coordenação do curso de Enfermagem: Deinha, Fabíola, Mércia, Juraci, seu Dedé e Guia, sempre tão solícitos a resolverem meus problemas.

A coordenação do curso de Farmácia: Prof. Alessandro, Profa. Karlete e Wilson que sempre agüentaram minhas choradeiras por conta dos choques de horários.

A minha orientadora Prof^a. PhD. Raïssa Mayer Ramalho Catão, pela arte de acreditar em mim e no potencial escondido em cada aluno.

A banca examinadora, composta pela Ms. Roberta Lima Gonçalves e o Dr. Francisco Stélio de Sousa, pelas valiosas contribuições dadas objetivando a melhor qualidade do trabalho.

Aos meus colegas de apartamento por aturarem meus episódios de “insanidade” repentina sempre que eu era surpreendido por uma “surpresa”.

A Raquel Cordeiro que acompanhou o meu crescimento e a minha transformação de menino para homem, que me ensinou a correr atrás dos meus objetivos, sonhou junto de mim, lutou comigo, superou barreiras comigo e sempre terá um lugar no meu coração.

Aos meus colegas de sala de enfermagem que no decorrer desses 5 anos se tornaram a minha família em Campina Grande e através de tantas brigas e festas me apoiaram, ajudaram e torceram por mim para que eu conseguisse chegar aqui levando os dois cursos.

Ao “Dr. Alan” e “Dr. Tasso” por terem sido além de amigos meus irmãos dentro do curso e da universidade. Se há uma coisa que aprendi com eles é que o que se deve dar valor nessa vida são as amizades.

A Carol que eu tanto perturbei e que se tornou tão querida para mim, no decorrer do curso, como uma irmã de sangue a qual eu zelo e só desejo o bem. Meu anjo da guarda.

A Elaine Cristina uma pessoa muito especial que me socorreu em um momento muito difícil da vida e que me deu forças para sempre continuar, me mostrando que tudo na vida passa e que sempre há a esperança de topa de frente com alguém surpreendente.

A “Grande Família” que como toda família teve suas brigas, rixas, discussões, momentos felizes e prazerosos e que me possibilitaram uma passagem com sabor especial da vida de colégio para a vida acadêmica.

Aos meus colegas de sala de Farmácia que além de agüentarem minhas loucuras, correrias, ausências e desabafos me levaram para o “caminho da perdição” me fazendo esfriar a cabeça e relaxar em momentos em que eu não acreditava ser possível.

A Gisele que não me deixou “pular da ponte”, que ficou ilhada comigo na integração e que “chorou” junto comigo até agora. Muito obrigado!

A Cleildo que conseguiu me compreender e me ler, me fazendo enxergar uma verdade sobre mim que eu não conhecia até hoje.

A turma do truço no Crato, “Dr. Henrique”, “Dr. Fá”, Máx, “Finado Dudú” e Júnior que me propiciaram momentos inesquecíveis em todas as minhas férias.

Ao meu grande e fiel amigo, que está sempre ao meu lado em todos os momentos, aquele que nunca me deixa na mão e que me inspira a mais profunda confiança. Sem a sua ajuda tenho certeza que nada disso seria possível... DEUS!!!

Muito Obrigado!!!

RESUMO

SOUZA, Diogo Rodrigues. A Importância do Conhecimento Sobre o Papilomavírus Humano - HPV. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado e Licenciatura em Enfermagem) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande-PB, 2011.

Objetivos: investigar, através de análise ampliada da literatura nacional e internacional, se: o interesse pelo HPV vem aumentando, se há um aumento na sua incidência e se há métodos inovadores de tratamento. **Metodologia:** estudo de revisão ampliada quantitativa, buscando identificar publicações sobre HPV, nas bases de dados *Medline*, *Lilacs* e *SciELO*. Os artigos pesquisados, de língua inglesa, espanhola e portuguesa, restringiram-se as publicações de janeiro de 1995 a abril de 2011. Os resultados referidos em mais de uma base de dados foram computados apenas uma vez. Como descritores utilizou-se as palavras-chave: HPV e diagnósticos, HPV e Tratamentos, HPV e Prevenção, HPV e Biologia, usadas em combinações. Após a seleção dos textos, as informações foram digitadas no programa *Microsoft Excel 2007*, o qual serviu de instrumento para tabulação e conversão dos resultados em gráficos. **Resultados:** A análise da literatura consultada permitiu concluir que do ponto de vista epidemiológico, há uma relação causal entre o HPV e o câncer da cérvix, porém estes estudos epidemiológicos ainda não conseguiram demonstrar com clareza a associação entre a infecção pelo HPV e o câncer oral, e que os estudos experimentais comprovam a ação de diferentes genes virais. **Conclusão:** Conclui-se que o interesse pelo HPV vem aumentando, há 3 métodos de diagnósticos mais utilizados para HPV: o PCR, a captura híbrida e o exame citológico e a principal contribuição de enfermagem consiste em apresentar mudanças para melhorias da assistência prestada na atenção primária.

Palavras-chave: Papilomavírus Humano (HPV); Lesões condilomatosas; Verrugas genitais; Exame citopatológico.

ABSTRACT

SOUZA, Diogo Rodrigues. The Importance of Knowledge About Human Papillomavirus – HPV. Course Conclusion Work (Bachelor Degree in Nursing) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande-PB, 2011.

Objectives: investigating, through expanded analysis of national and international literature, if: the interest of HPV has been increasing, there is an increase in their incidence and if there are innovative methods of treatment. **Methodology:** study of extended quantitative review, searching to identify publications on HPV, on databases *Medline*, *Lilacs* and *SciELO*. The articles researched in English, Spanish and Portuguese language, were restricted to publications from January 1995 to April 2011. The referred results in more than one database were computed only once. The used descriptors was the keywords: HPV and diagnoses, treatments and HPV, HPV and Prevention, HPV and Biology, used in combinations. After the selection of texts, the information was typed in the program *Microsoft Excel 2007*, who was instrumental for tabulation and conversion of the results in graphs. **Results:** The analysis of consulted literature allowed conclude from the epidemiological point of view, that there is a causal relationship between HPV and cervical cancer, but these epidemiological studies have failed to demonstrate with clearly the association between HPV infection and oral cancer, and that experimental studies have demonstrated the effectiveness of different viral genes. **Conclusion:** Concludes that HPV interest is increasing, there are three diagnoses methods most commonly used for HPV: PCR, hybrid capture and cytologic examination and the main contribution of nursing is to demonstrate changes to improve the assistance provided in primary care.

Keywords: Human Papillomavirus (HPV); Condyloma lesions; Genital warts; Cytopathology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho esquemático da estrutura viral do HPV	13
Figura 2 - Frequência de artigos publicados sobre HPV entre janeiro de 1995 e abril de 2011	22
Figura 3 - Perfil etário da população participante de ensaios clínicos sobre HPV entre janeiro de 1995 e abril de 2011	23
Figura 4 - Frequência dos métodos diagnósticos empregados nos ensaios clínicos entre o período de janeiro de 1995 e abril de 2011	24
Figura 5 - Percentual entre os métodos diagnósticos mais empregados nos ensaios clínicos sobre HPV, entre o período de janeiro de 1995 e abril de 2011	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATA - Ácido Tricloroacético

BPV- papilomavirus bovino

E- precoce (early)

G- gap

HPV- papilomavirus humano

L- tardio (late)

JEC - Junção Escamo-Colunar

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

DST - Doença Sexualmente Transmissível

FEBRASGO - Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia

IST - Infecção Sexualmente Transmissível

LCR - Região Longa de Controle

NCR - Região Não Codante

NM - Nanômetros

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Papiloma Vírus Humano	12
1.2 Estrutura Viral	13
1.3 Formas de Contaminação	15
1.4 Infecção e Diagnóstico do HPV	17
1.5 Tratamento	18
1.6 Prevenção	19
2 MÉTODOS	21
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
4 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

Desde o final do século XX, observou-se, em todo o mundo o surgimento de novas doenças sexualmente transmissíveis (DST) que foram associadas às mudanças no comportamento sexual. Dentre essas doenças podem-se destacar a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), além de outras de importância até então secundária, mas que, pelo aumento da incidência, despertaram o interesse em seu estudo, por exemplo, a condilomatose genital. Na verdade, tem-se conhecimento de verrugas genitais desde a época greco-romana, onde atribuíam à transmissão da doença a relação homossexual. O termo condiloma, adotado nesse período, permanece até hoje (SILVA et al., 2008).

O combate ao câncer de colo de útero teve significativos avanços após a confirmação do papel etiológico do Papiloma Vírus Humano (HPV) sobre a doença. Estudos consistentes do HPV foram desenvolvidos a partir de 1980 (GALLOWAY, 2003).

Esse interesse pelo estudo do Papilomavírus humano (HPV) continuou crescendo durante a década de 80. Em proporção similar, a incidência de alterações por esse vírus aumentou entre as mulheres, o que despertou o interesse em estudar a presença de HPV em seus parceiros sexuais. Deve-se destacar que, embora o câncer de colo uterino e o peniano apresentem clara associação com o HPV, outros locais genitourinários também estão expostos a esse agente sexualmente transmissível (SILVA et al., 2008). Esse vírus pode afetar principalmente a cavidade oral, órgãos genitais e região anal, sendo também constatado em pacientes assintomáticos (HOSSNE, 2008).

Atualmente, a infecção genital pelo HPV constitui a DST mais prevalente nos diferentes grupos etários e na maior parte das unidades de saúde pública. Normalmente é a infecção sexualmente transmissível (IST) que mais se associa a outra infecção genital. Ocorre principalmente entre os jovens de 20 a 24 anos de idade, sendo a mudança de parceiros sexuais o principal fator de risco para aquisição desta infecção (ELFGREN et al., 2005).

Dos mais de 100 tipos de HPV identificados, apenas 30 afetam a genitália, desses 15 são oncogênicos. Os tipos de HPV 16 (50%) e HPV 18 (20%) são os principais responsáveis pelo câncer do colo de útero em todo o mundo. A relação entre

o câncer uterino e o HPV é muito mais forte do que a do câncer de pulmão com o cigarro (VESPA JÚNIOR, 2006; CALDAS et al., 2010).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima-se que o câncer de colo do útero seja a terceira neoplasia maligna mais comum entre as mulheres brasileiras, com cerca de 20 mil novos casos e 4 mil mortes por ano. Este câncer é o que mais mata mulheres na região norte, o segundo no nordeste e o terceiro nas demais regiões (VESPA JÚNIOR, 2006).

1.1 Papiloma Vírus Humano

Papilomavírus são vírus ubíquos de DNA epiteliotrópicos que infectam epitélio cutâneo e mucoso, produzindo diversas neoplasias epiteliais benignas e malignas em animais e humanos onde mais de 100 tipos de HPV foram identificados até o presente (OLIVEIRA et al., 2003).

Os HPV podem ser classificados segundo seu tropismo como cutaneotrópicos e mucosotrópicos. E podem ser classificados também quanto ao seu potencial de oncogenicidade em alto risco oncogênico e baixo risco oncogênico. Os tipos de alto risco oncogênico, quando associados a outros co-fatores, têm relação com o desenvolvimento das neoplasias intra-epiteliais e do câncer invasor de colo uterino, da vulva, da vagina e da região anal (SOUTO, 2005).

O HPV dos tipos 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 63 estão classificados como baixo risco e estão associados a algumas lesões cutâneas (ex.: cistos epidérmicos, carcinoma de laringe) e lesões intra-epiteliais de baixo grau. Estão presentes na maioria das infecções clinicamente aparentes (verrugas genitais visíveis) e podem aparecer na vulva, no colo uterino, na vagina, no pênis, no escroto, na uretra e no ânus (SOUTO, 2005).

Os tipos 16, 18, 6, 11, 31, 34, 33, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 66 são classificados como HPV de alto risco e possuem uma alta correlação com as lesões intra-epiteliais de alto grau e carcinomas do colo uterino, da vulva, do ânus e do pênis (raro) (SOUTO, 2005).

A maior parte das infecções são assintomáticas ou inaparentes. Outras podem apresentar-se sob a forma de verrugas planares, comuns e vulgares, papilomatose respiratória recorrente, lesões cutâneas, displasia verruciformes, carcinomas

conjuntivos, condiloma acuminado neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e sob forma de carcinoma cervical. Pode também assumir uma forma subclínica, visível apenas sob técnicas de magnificação (lentes) e após aplicação de reagentes, como o ácido acético. Quando assintomático, pode ser detectado por meio de técnicas moleculares (SOUTO, 2005; BRASIL, 2006b).

1.2 Estrutura Viral

Figura 1: Desenho esquemático da estrutura viral do HPV



Fonte: Internet. Disponível em: <http://www.corposaun.com/virus-hpv-cancer-boca/8452/>

Papilomavírus produzem neoplasias epiteliais tanto benignas quanto malignas em animais e humanos. É um vírus de 55 nm de diâmetro e contém molécula circular única enrolada de DNA de fita dupla e proteína em sua estrutura. As partículas icosaédricas do vírus contêm 72 capsômeros. São dependentes do meio de diferenciação terminal dos ceratinócitos para síntese do capsídeo, montagem do vírus e replicação (OLIVEIRA et al., 2003). Não podem ser suficientemente cultivados em culturas teciduais ou modelos animais (TERAI; TAKAGI, 2001).

O genoma do papilomavírus pode ser dividido em três regiões: uma região longa de controle (LCR), compreendendo cerca de 10% do genoma e as regiões precoce (E) e tardia (L). O alinhamento das seqüências de DNA do HPV revela uma organização

genética de regiões que codificam proteínas virais (ORF). Essas estão presentes em só uma fita de DNA e suas funções foram apontadas em parte através da comparação com a estrutura do papilomavírus bovino tipo 1, o qual foi extensivamente caracterizado em linhagens celulares de camundongos geneticamente transformados (ZUR HAUSEN, 1996).

Em geral, as regiões E aparecem para ser expressas logo após a infecção e codificam as proteínas envolvidas na indução e regulação da síntese de DNA. Por contraste, as regiões L são expressas em estágios posteriores da infecção e codificam as proteínas do capsídeo viral. As regiões E são designadas E1 a E7, e a região L é dividida em regiões L1 e L2. Do ponto de vista da transformação celular, as regiões E5, E6 e E7 são de maior importância (ZUR HAUSEN, 1996).

A sequência entre o fim de L1 e o começo de E6 é chamada de região longa de controle (LCR) e é conhecida também como região não codante (NCR). Essa região contém muitas das sequências regulatórias *cis* que controlam a transcrição e a replicação. Há substanciais evidências de que a progressão do câncer induzida pelo HPV é um processo de múltiplas etapas (ZUR HAUSEN, 2000).

Tem sido postulado que as LCRs são um alvo direto de um mecanismo regulatório intra-celular (OLIVEIRA et al., 2003). A progressão para a malignidade é acompanhada pela perda desse mecanismo intracelular de inspeção, o qual correlaciona-se com uma abundante expressão gênica viral (ZUR HAUSEN, 1996).

A infecção pelo HPV é iniciada quando uma partícula viral penetra em células basais e células indiferenciadas e em divisão do epitélio. Ao menor trauma, que pode ocorrer durante a relação sexual, permitiria ao vírus penetrar na camada basal do epitélio. Nas células basais e parabasais, o DNA viral replica em um baixo padrão e apenas genes precoces são transcritos, também em baixo padrão. Multiplicação extensiva do DNA viral e transcrição de todos os genes virais, bem como formação do capsídeo, ocorre apenas nas camadas mais superficiais do epitélio. O vírus multiplica-se exclusivamente no núcleo de células infectadas. No entanto, a manifestação patológica associada ao HPV é confinada aos sítios onde a infecção foi iniciada (TERAI et al., 1999).

De acordo com o potencial de risco de desenvolvimento de neoplasias malignas em humanos, a Agência Internacional para a Pesquisa do Câncer, em 1997, classificou os HPVs 16 e 18 como carcinogênicos em humanos (grupo 1), os HPVs 31 e 33 como

provavelmente carcinogênicos em humanos (grupo 2A), e alguns dos tipos remanescentes de HPV como, possivelmente, carcinogênicos em humanos (grupo 2B) (SUGERMAN; SHILLITOE, 1997; KAY et al., 2002).

Outra classificação quanto ao potencial de malignidade classifica-os em tipos de baixo (6, 11), intermediário (31, 33, 35) ou alto risco de malignidade (16, 18) (DE VILLIERS, 1989). Podem ser classificados também de acordo com o sítio anatômico de infecção e/ou análise filogenética em HPVs mucosos e HPVs cutâneos (VAN RANST et al., 1996).

Achados comuns dos mesmos tipos de HPV (6, 11, 16 e 18) em mucosa genital e oral são um forte indicativo para a transmissão orogenital (SHIMA et al., 2000).

A maioria das infecções por HPV é o produto de uma auto-inoculação de um sítio genital ou oral próprio para o outro (LYNCH, 2000). Pode também ser transmitido ainda precocemente, durante o nascimento, do trato genital da mãe para a cavidade oral da criança (SUGERMAN; SHILLITOE, 1997; SUMMERSGILL, 2000).

1.3 Formas de Contaminação

Esse vírus tem um amplo tropismo por epitélio de mucosa, e é transmitido principalmente por contato direto, sendo mais freqüente pela via sexual (TERAI et al., 1999; LLEWELLYN et al., 2001; JUNG et al., 2005).

O início precoce da atividade sexual, quando acontece antes dos dezesseis anos, duplica o risco para o desenvolvimento de câncer de colo e quanto mais precoce a primeira relação sexual, maior a chance de contaminação pelo HPV, porém, os pesquisadores em geral não chegaram à conclusão de qual seria a chance de contágio a partir do contato com um (a) parceiro (a) contaminado (a) (BORGES et al., 2004).

Alguns autores citam um período de incubação de semanas, mas isso somente está documentado em relação à forma clínica da infecção que é o condiloma (CASON et al., 1995).

Não é conhecido o intervalo mínimo entre a contaminação e a detecção de DNA viral ou o estabelecimento de lesão subclínica. Isso tem levado paciente e médico a algumas dúvidas que traduzem a curiosidade em identificar qual foi o parceiro (a) contaminante (CASON et al., 1995).

É difícil definir o período de incubação do HPV após a infecção, pois ele pode variar de três semanas a oito meses. Na sua grande maioria as infecções do HPV são

latentes ou subclínicas e as lesões exofíticas podem surgir meses ou anos após a aquisição do vírus. Existem ainda relatos na literatura do aumento do número de casos de pessoas com infecção pelo HPV e que apresentam correlação com degeneração maligna (JUNG et al., 2005).

Outros autores sugerem, ainda, que nem todo contato com o HPV é capaz de estabelecer infecção (KAYE et al., 1996; TSENG et al., 1998). Argumentam que, como a infecção se inicia pela camada basal do epitélio, esta tenderia a ocorrer em locais onde a mesma está exposta, como na junção escamo-colunar (JEC) ou após microtraumas como os que possivelmente ocorrem durante o coito (TSENG et al., 1998). As lesões em locais extragenitais, como cavidade oral e mamilos, são raras. Essa teoria explicaria, ainda, por que nas outras possíveis formas de contaminação não relacionadas ao coito, na maioria das vezes não resultam em lesões. Diversos autores já demonstraram a presença do HPV em líquido amniótico e na pele e orofaringe de recém-nascidos, em proporções de até 73% (CASON et al., 1995; KAYE et al., 1996; TSENG et al., 1998).

Apesar dessas altas cifras, não se observa grande proporção de crianças com lesões como seria esperado caso toda contaminação resultasse em lesão. Ao contrário, esses casos são esporádicos e traduzem-se pela presença de condilomas na genitália externa de bebês e pré-escolares, e papilomatose juvenil recorrente caracterizada por lesões em orofaringe. Outros autores demonstraram a presença de partículas do HPV em secreções vaginais, superfícies contaminadas, instrumental cirúrgico e fumaça oriunda de procedimentos eletrocirúrgicos ou a laser. A questão que permanece sem resposta é se essas partículas virais seriam ou não contaminantes (CASON et al., 1995; KAYE et al., 1996; TSENG et al., 1998).

1.4 Infecção e Diagnóstico do HPV

Na forma clínica, condilomatosa, as lesões podem ser restritas ou difusas, únicas ou múltiplas e podem ter tamanhos variáveis, localizando-se, mais frequentemente, na mulher, na vulva, períneo, região perianal, vagina e colo enquanto que no homem localiza-se com mais frequência, no sulco bálano-prepucial, na glande, e região perianal. Com menos frequência podem aparecer em áreas fora das genitálias como mucosa nasal, oral, laríngea e conjuntivas. Dependendo do tamanho e localização anatômica as lesões podem ser dolorosas, pruriginosas e/ou friáveis (BRASIL, 2006b).

Raramente os tipos 6 e 11 se associam com carcinoma invasivo de células escamosas, são mais associados as lesões clínicas (condilomas). Os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 e 58, são encontrados comumente na forma clínica da infecção (verrugas genitais), mas têm sido associados com lesões externas (vulva, pênis e ânus) e intra-epiteliais ou lesões invasivas da vagina e do colo uterino. Quando na genitália externa, estão associados a carcinoma *in situ* de células escamosas, Papulose Bowenóide, Eritroplasia de Queyrat e Doença de Bowen da Genitália. Pacientes que tem verrugas genitais podem estar infectados simultaneamente com vários tipos de HPV (SOUTO, 2005; BRASIL, 2006b).

Tanto em homens quanto em mulheres, as lesões macroscópicas possuem uma menor frequência do que a infecção subclínica pelo HPV. Podem ser encontradas em qualquer local da genitália masculina ou feminina. Contudo, a aplicação de técnicas de magnificação e uso do ácido acético exclusivamente para rastreamento da infecção subclínica pelo HPV não é o aconselhado. A reação ao ácido acético não é um indicador específico da infecção pelo HPV e, desta forma, muitos testes falso-positivos podem ser encontrados em populações de baixo risco (BRASIL, 2006b).

O diagnóstico, quase sempre ocorre de forma indireta pela observação de áreas que se tornam brancas após a aplicação do ácido acético sob visão colposcópica ou outras técnicas de aumento, e que, biopsiadas, apresentam alterações citológicas compatíveis com infecção pelo HPV (BRASIL, 2006b).

O diagnóstico do condiloma pode ser feito por meio clínico, sendo confirmado por biópsia. A biópsia deve ser realizada quando existir dúvida diagnóstica ou suspeita de neoplasia, quando as lesões não responderem ao tratamento convencional, quando as lesões aumentarem de tamanho durante ou após o tratamento e quando o paciente for imunodeficiente (NICOLAU, 2000).

O exame diagnóstico para determinar a cepa específica do HPV ajuda a discriminar entre os tipos de HPV de baixo risco e de alto risco. Pode ser obtida uma amostra para exame mediante um sistema de coleta de fase líquida, como o Thin Prep (método de prevenção do câncer do colo uterino que permite a deposição do material coletado em uma única camada, tão fina quanto a própria espessura de uma célula). O diagnóstico pode ser feito, ainda, através de técnicas de hibridização molecular através dos exames de hibridização *in situ*, PCR e por Captura Híbrida II (NICOLAU, 2000; RICCI, 2008).

As alterações celulares causadas pelo HPV no colo uterino têm o mesmo significado clínico que as observadas nas displasias leves ou neoplasias intraepiteliais de grau I. Juntas constituem a lesão intra-epiteliais escamosa de baixo grau, com grande chance de regressão sem tratamento. Existem testes que indiquem vários tipos de HPV, mas não está claro seu valor na prática clínica e as decisões quanto a condutas clínicas não devem ser feitas com base nesses testes, mas sim baseadas nas alterações celulares observadas pela colpocitologia oncótica. Assim não é recomendável, na rotina, o rastreamento de infecção subclínica (NICOLAU, 2000).

1.5 Tratamento

O objetivo principal do tratamento da infecção pelo HPV é a remoção das lesões condilomatosas, o que leva a cura da maioria dos pacientes. Nenhuma evidência indica que os tratamentos disponíveis erradicam ou afetam a história da infecção natural do HPV. Se deixados sem tratamento, os condilomas podem desaparecer, permanecerem inalterados, ou aumentar de tamanho ou número (CARVALHO, 2004).

Nenhum dos tratamentos disponíveis é superior aos outros, e nenhum tratamento será o ideal para todos os pacientes nem para todas as verrugas, ou seja, cada caso deverá ser avaliado para a escolha da conduta mais adequada. Fatores que podem influenciar a escolha do tratamento são: o tamanho, número e local da lesão, além de sua morfologia e preferência do paciente, custos, disponibilidade de recursos, conveniência, efeitos adversos e a experiência do profissional de saúde (CARVALHO, 2004).

Existem diversas modalidades de tratamento incluindo medicações tópicas, criocirurgia, excisão cirúrgica e fulguração (BRASIL, 2006b). Dentre as medicações de uso tópico, o ácido tricloroacético (ATA) é eficaz em lesões de mucosa, porém tem limitações em pele queratinizada, onde a aplicação provoca ardor intenso (FEBRASGO, 2002).

Em geral, verrugas localizadas em superfícies úmidas e/ou nas áreas intertriginosas respondem melhor a terapêutica tópica (ATA, podofilina) que as verrugas em superfícies secas (CARVALHO, 2004).

Deve-se mudar de opção terapêutica quando um paciente não melhorar substancialmente depois de três aplicações ou se as verrugas não desaparecerem após seis sessões (CARVALHO, 2004).

O 5-fluorouracil (5-FU), apesar da eficácia, causa desconforto, inflamação e, por ser teratogênico, deve ser evitado em gestantes, esta medicação porém não tem bons resultados em regiões secas. O uso da podofilina é padronizado e seguro, todavia, não deve ser aplicado em mucosas, pois pode ser tóxico, se absorvido, nem utilizado em gestantes, pelo efeito teratogênico (NADAL, L; NADAL, S; 2008). Em doentes imunodeprimidos com verrugas grandes e multicêntricas o tratamento tópico geralmente falha e a fulguração é o tratamento de escolha por minimizar a perda tecidual. A ablação cirúrgica (eletrocoagulação, excisão, laserterapia) controla a doença quando nenhum tratamento pode ser indicado (NICOLAU, 2000).

1.6 Prevenção

Já existem meios de vacinação como método de prevenção, sendo a Gardasil a primeira vacina aprovada no Brasil. Recomenda-se para a faixa etária de 9 a 26 anos de idade em três doses e sua duração é em torno de cinco anos e meio. Protege contra quatro tipos de HPV (6, 11, 16 e 18), causadores de verrugas e câncer cervical (OLIVEIRA, 2008).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), já aprovou a segunda vacina contra HPV no Brasil, a Cervarix (nome comercial) recomendada na idade de 10 a 25 anos. Ela também é quadrivalente, aplicada em três doses, porém não será disponível no sistema público assim como a Gardasil (CAMPBELL, 2008).

O meio de prevenção mais comum é o uso de preservativos, os quais diminuem o índice de contaminação pelo HPV, mas não os impede. Valendo ressaltar que, a abstinência de qualquer prática sexual, é o meio mais seguro de prevenção (NADAL, L; NADAL, S; 2008). Os exames preventivos devem ser estimulados, principalmente entre as mulheres sexualmente ativas. Dentre eles, o exame citopatológico, também conhecido como Papanicolau, que deve ser realizado anualmente. Outras formas de detecção da doença podem ser através de exames, imunohistoquímicos, de microscopia eletrônica pelo reconhecimento do tipo de DNA do HPV (CAMPOS, 2003; BRASIL, 2006a).

É relevante informar que o exame citopatológico detecta outros processos infecciosos e não apenas os tipos de infecções causadas pelo HPV. Porém, nem detecta o tipo viral causador do processo infeccioso. Trata-se de um exame fundamental para o diagnóstico precoce do câncer cervical e/ou alterações pré-cancerígenas, inclusive, as cérvix relacionadas ao HPV. A citologia ajuda a diferenciar as células infectadas pelo vírus e permite classificar o grau da lesão e o seu nível de invasão. Quando diagnosticada a Neoplasia Intra Epitélio Cervical – NIC, dos tipos: NIC II ou NIC III existe a recomendação de realizar exames mais específicos como a colposcopia e a histopatologia (BRASIL, 2002).

Portanto, o diagnóstico precoce da infecção por HPV reveste-se de grande importância, visto que, permite prevenir ou diagnosticar precocemente o câncer. Podendo através deste conhecimento, evitar a contaminação de parceiros. Dentre as técnicas utilizadas para o diagnóstico desta infecção, a Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomenda as já citadas: Papanicolau, inspeção com ácido acético a 5%, colposcopia e peniscopia, biópsia, teste de hibridização molecular, captura híbrida, reação em cadeia de polimerase (PCR) e a hibridização *in situ* (FEBRASGO, 2002).

Segundo Arcoverde; Wall (2003), os profissionais da enfermagem têm um papel extremamente relevante, tanto na prevenção primária quanto na secundária, podendo durante as consultas de enfermagem fornecer orientações e encaminhar os pacientes para um manejo clínico adequado, em parceria com a equipe de saúde identificando as populações de alto risco, desenvolvendo ações de planejamento, controle de programas de educação e prevenção, contribuindo assim para um diagnóstico precoce das doenças, ressaltando dentre elas as infecções pelo HPV.

Diante do exposto, esse trabalho teve como objetivo investigar o interesse pelos estudos do HPV, o aumento de sua incidência, os principais métodos de diagnósticos e a contribuição da enfermagem neste campo de estudo.

2 MÉTODOS

O estudo caracterizou-se como uma revisão ampliada quantitativa, buscando-se identificar estudos publicados sobre HPV. Por meio das bases de dados *Medline*, *Lilacs* e *Scielo*, foram pesquisados artigos da literatura médica da língua inglesa, espanhola e portuguesa restringindo-se a publicações de janeiro de 1995 até abril de 2011. Os resultados referidos em mais de uma base de dados foram computados apenas uma vez.

Utilizou-se como descritores as seguintes palavras-chave: HPV e diagnósticos, HPV e Tratamentos, HPV e Prevenção, HPV e Biologia usadas em combinações.

No processo de seleção, primeiro foi realizada a leitura do título do resumo, para verificar se os artigos reuniam critérios de elegibilidade predeterminados. Em seguida, verificou-se, no corpo dos resumos, presença de informações disponíveis sobre faixa etária da população em estudo, qual método diagnóstico havia sido empregado na pesquisa, tratamentos realizados, meios de prevenção ou estrutura viral. Os casos em que o título ou o corpo do resumo deixaram margens a dúvidas ou não apresentavam as informações pertinentes, foram descartados deste estudo.

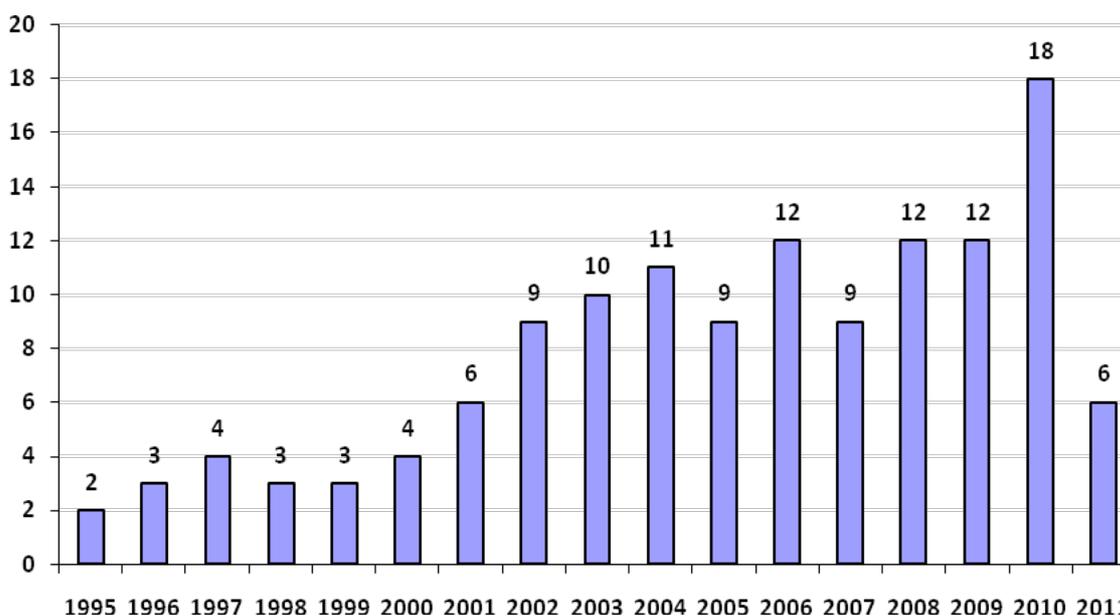
Após a seleção dos textos, as informações foram digitadas no programa *Microsoft Excel 2007*, o qual serviu de instrumento para tabulação e conversão dos resultados em gráficos.

Após o levantamento nas bases de dados: *Medline*, *Lilacs* e *Scielo*, foram encontrados 216 artigos relacionados às palavras HPV e diagnósticos, HPV e Tratamentos, HPV e Prevenção, HPV e Biologia, porém 83 artigos foram descartados por não se enquadrarem aos critérios de elegibilidade. Assim, restaram 133 artigos que foram analisados de acordo com as seguintes variáveis: ano de publicação da pesquisa; faixa etária dos participantes, sendo que os adultos foram divididos entre homens e mulheres; e as crianças e os neonatimortos foram enquadrados num mesmo grupo; e os métodos diagnósticos empregados nos ensaios clínicos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na apresentação dos resultados inicialmente foi apresentado o número de artigos publicados subdividindo-os por ano, observando-se um interesse crescente por este tema (Figura 2).

Figura 2: Distribuição do número de artigos publicados sobre HPV entre janeiro de 1995 abril de 2011

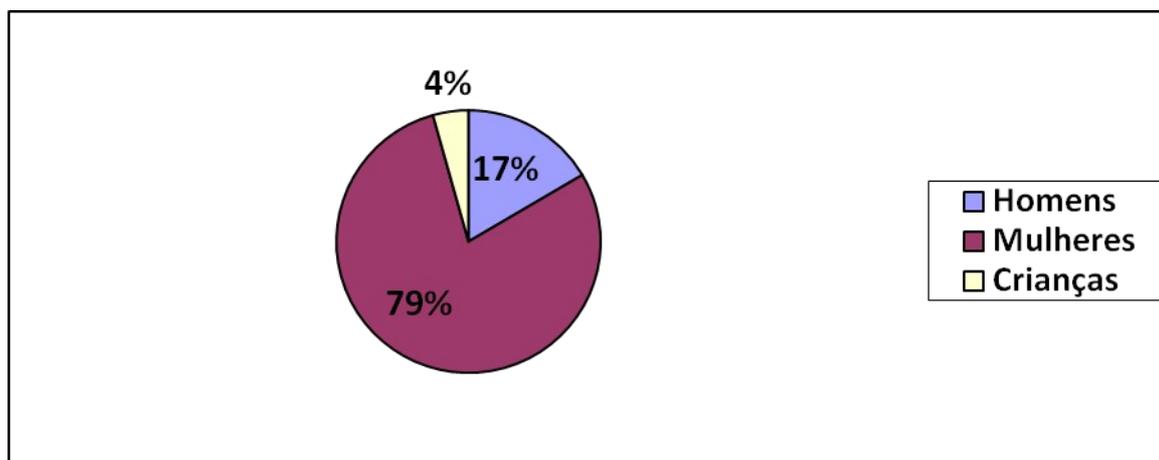


Fonte: Autor do artigo.

Estudo realizado para identificar a prevalência de HPV nas mulheres brasileiras, concluiu que o interesse por este tema tem crescido constantemente desde a primeira identificação das sequências de DNA. Visto que, do ponto de vista epidemiológico, há uma relação causal entre o HPV e o câncer da cérvix (FARIA et al., 2008). Outro estudo ainda sugere que o aumento crescente pelo estudo do HPV deve-se à associação entre a sua identificação nos indivíduos e a presença de lesões pré-cancerosas, carcinomas e outros tipos de neoplasias (CASTRO; DUARTE, 2004).

Com relação à faixa etária da população analisada, tem-se que a maioria (96%) se interessa em buscar dados na população adulta, com evidente predomínio das análises no sexo feminino. Em contrapartida, análises da incidência de HPV em crianças são bem menores (Figura 3).

Figura 3: Perfil etário da população participante de ensaios clínicos sobre HPV entre janeiro de 1995 e abril de 2011



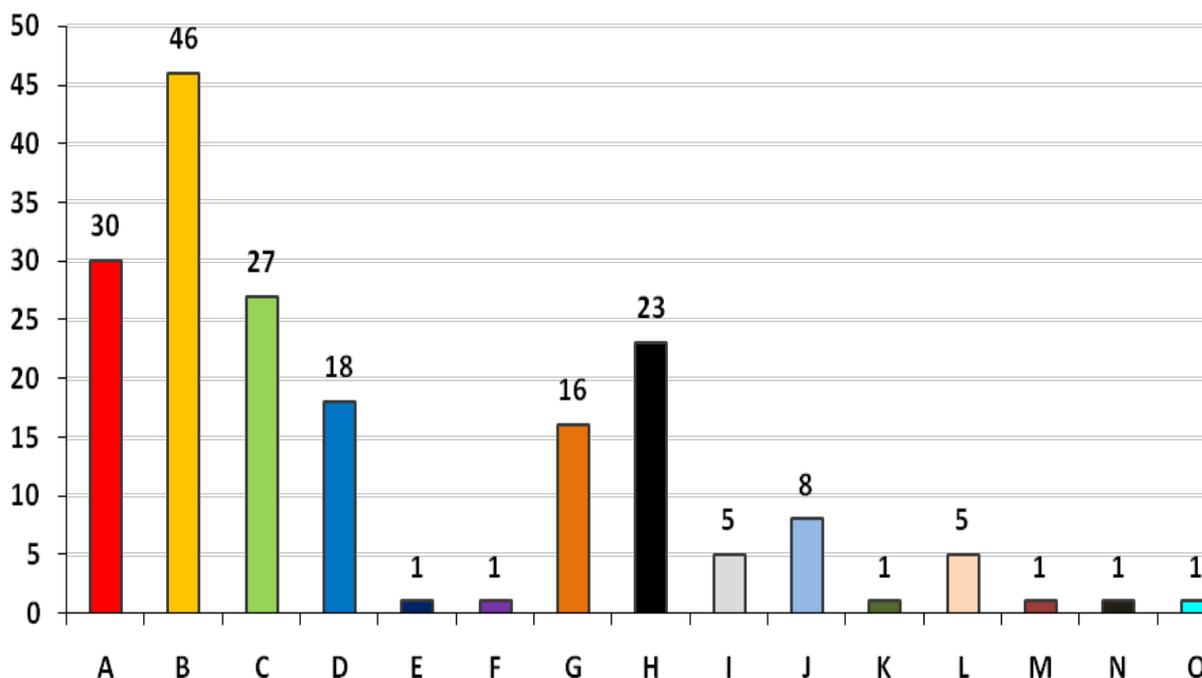
Fonte: Autor do Artigo

A Associação Médica Brasileira e o Conselho Federal de Medicina alertam: a prevalência da infecção pelo HPV na população masculina é significativa, entretanto, a maior parte dos casos não apresenta sintomas clínicos, ficando à margem de tratamento médico e dos índices epidemiológicos. Estima-se que mais de 70% dos parceiros de mulheres com infecção cervical por HPV e/ou neoplasia intra-epitelial são portadores deste vírus (FEBRASGO, 2002). Portanto, pesquisas que abordem o tema HPV em homens, devem ser apoiadas, visto que os mesmos são potenciais veículos de transmissão.

Estudo realizado com crianças japonesas de 3 a 5 anos de idade, detectaram HPV na cavidade bucal destas crianças, sugerindo, assim, que a cavidade oral pode ser uma reserva de HPV desde o momento do parto, associando-se mais tarde a doenças como câncer bucal e/ou outras lesões bucais (KOJIMA et al., 2003). Então, torna-se necessário a melhor compreensão da patogênese desta infecção e a sua frequência de acordo com as faixas etárias, não se limitando a estudos com a população mais evidente e predisposta a esta patologia, no caso mulheres na fase reprodutiva.

Em seguida foi verificado a prevalência dos métodos diagnósticos utilizados, segundo a nomenclatura utilizada pelos autores, dentre os quais foi possível destacar a PCR (16,3%), o exame citológico (25%) e a captura híbrida (14,6%) como métodos laboratoriais mais utilizados no diagnóstico do HPV (Figura 4).

Figura 4: Distribuição dos métodos diagnósticos empregados nos ensaios clínicos segundo a nomenclatura utilizada pelos autores pesquisados entre o período de janeiro de 1995 e abril de 2011

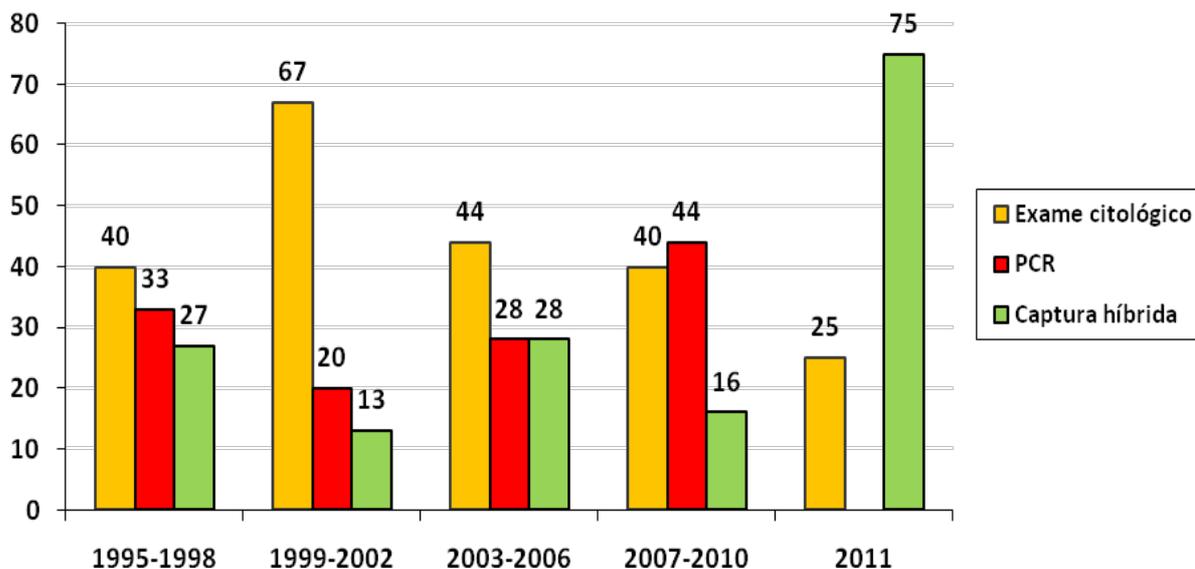


Fonte: Autor do artigo.

Legenda: A=PCR, B=Exame citológico, C=Captura híbrida, D=Colposcopia, E=Fotomapeamento ampliado, F=Colpocitologia oncótica, G=Papanicolau, H=Histológico, I=Peniscopia, J=Biópsia, K=Conisação, L=Exame molecular, M=Confirmação anátomo patológico, N=Ultrasom, O=Tonsilectomia.

Para melhor análise deste resultados, os artigos que utilizaram os três métodos mais prevalentes foram divididos segundo o ano de publicação, para assim verificar a prevalência crescente ou decrescente de cada método (Figura 5). O período analisado foi dividido em quatro "subperíodos" onde se observou que nos três primeiros (1995-1998; 1999-2002 e 2003-2006) o método diagnóstico mais empregado foi o exame citológico, enquanto que no último "subperíodo" (2007-2010) o método diagnóstico mais prevalente foi o PCR.

Figura 5: Percentual entre os métodos diagnósticos mais empregados nos ensaios clínicos sobre HPV, entre o período de janeiro de 1995 e abril de 2011



Fonte: Autor do artigo.

A Citologia Oncótica já foi o principal método para o diagnóstico precoce das lesões cervicais, e por ser de fácil realização e ter um custo baixo era o mais utilizado. Porém, o exame não é um método infalível e resultados de metanálises sugerem sensibilidade variável na detecção de lesões. Desde a colheita até a emissão e liberação do resultado, predomina claramente o trabalho manual. Por isso, outros métodos diagnósticos, como a captura híbrida, têm ganhado mais credibilidade no meio científico. A captura híbrida é o procedimento de hibridização molecular, de processamento rápido e leitura confiável para detectar 18 tipos de HPV divididos em grupos de baixo e de alto risco oncogênico (GONTIJO et al., 2004).

Deve-se destacar que de todas as técnicas de detecção de DNA do HPV, a reação em cadeia da polimerase (PCR) é a mais sensível. Estudos que empregaram técnicas de baixa sensibilidade (imunoperoxidase, imunofluorescência e hibridização *in situ*), não detectaram o vírus ou tiveram índices de positividade muito baixos, ao passo que os que empregaram métodos considerados de alta sensibilidade (PCR) detectaram o vírus com índices bem mais elevados. Por isso, o emprego de métodos de alta sensibilidade constitui uma condição fundamental para a realização de estudos de alta confiabilidade (OLIVEIRA et al., 2003). Fator que corrobora com os resultados desta pesquisa, que apontaram o PCR como o método mais utilizado, atualmente, pelos estudos que se propõem a isolar este vírus.

4 CONCLUSÃO

Este estudo permitiu concluir que:

- Foi crescente número de publicações sobre HPV no período analisado, demonstrando o interesse e a preocupação de profissionais de saúde com o aumento da incidência desta patologia no decorrer dos anos.
- Os principais métodos de diagnóstico foram os preconizados pelo Ministério da Saúde, destacando-se dentre eles o exame citopatológico, não só pela facilidade e praticidade de execução como também pelo custo/benefício.
- Dentre os exames complementares para o diagnóstico da infecção por HPV, destacam-se como mais prevalentes: a PCR, a captura híbrida e a pesquisa direta ou indireta do vírus observada através das alterações provocadas por estes agentes infectantes nas células e nos tecidos.
- A principal contribuição da Enfermagem, neste campo, consiste em apresentar mudanças que justifiquem melhorias na assistência de enfermagem prestada ao paciente que procura a atenção primária.

REFERÊNCIAS

1. ARCOVERDE, M. A. M.; WALL, M. L. Assistência “prestada ao ser” masculino portado do Hpv: contribuições de enfermagem. **DST – J bras Doenças Sex Transm** 17(2): 133-137, 2005.
2. BORGES, S. C. V.; MELO, V. H.; MOROZA JÚNIOR, G.; ABRANCHES, A.; LIRA NETO, J. B.; TRIGUEIRO, M. C. Taxa de detecção do papilomavirus humano pela captura híbrida II, em mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2004; 26(2):105-10.
3. BRASIL, Ministério da Saúde. **Cadernos de Atenção Básica** nº. 13. Controle dos Cânceres do Colo do Útero e da Mama. Brasília. 2006a, p. 23-24, 45-47, 50, 58.
4. BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de Controle. Doenças Sexualmente Transmissíveis**. 4ª ed. Brasília - DF, 2006b.
5. BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual Técnico. Profissionais da Saúde. Prevenção do Colo do Útero**. Brasília. 2002, p. 5, 8, 13.
6. CALDAS I, TEIXEIRA S.M, RAFAEL R.M.R. The human papillomavirus as a predictive factor of cervical cancer: updating study on the preventive nursing action. **Rev Enferm UFPE On Line** [periódico na internet]. 2010 Abril/Junho [acesso em 2011 Maio 06]; 4(2):386-94. Disponível em: http://www.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/564/pdf_16.
7. CAMPBELL U. Nova vacina contra HPV, fonte: **Correio Brasiliense**, 2008 [acesso em 2011 Maio 07] Disponível em: <http://www.gaparp.org.br>.
8. CAMPOS S. **Ginecologia/Mulher HPV-papilomavírus**. 2003 [acesso em 2011 Maio 08] Disponível em: <http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/7471>.
9. CARVALHO, J. J. M. **Manual Prático do HPV: papilomavírus humano**. São Paulo, Instituto Garnet, 2004.
10. CASON, J.; KAYE, J.N.; JEWERS, R.J.; KAMBO, P.K.; BIBLE, J.M.; KELL, B.; SHERGILL, B.; PAKARIAN, F.; RAJU, K.S.; BEST, J.M. Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. **J. Med. Virol.**, 47:209-18, 1995.
11. CASTRO T.M.P.P.G, DUARTE M.L. Condiloma lingual: relato de caso clínico. **Rev Bras Otorrinolaringologia**. 2004; 70(4): 565-8.

12. CORPO SAUN. Vírus HPV está relacionado ao câncer de boca. [Acesso em: 27/05/2011] Disponível em: <http://www.corposaun.com/virus-hpv-cancer-boca/8452/>.
13. ELFGREN, K. et al. Colposcopic and histopathologic evaluation of women participating in population-based screening for human papillomavirus deoxyribonucleic acid persistence. **Am J Obstet Gynecol**. 2005; 193(3): 650-7.
14. FARIA, I. M. et. al. Acuidade da citologia oncótica para o diagnóstico da infecção pelo HPV no colo uterino de mulheres portadoras do HIV. **RBGO**. 2008; 30(9): 437-44.
15. FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Papilomavírus Humano (HPV): Diagnóstico e Tratamento**. 2002 [acesso em 2011 Maio 08] Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/arquivos/diretrizes/079.pdf>.
16. GALLOWAY, D. Papillomavirus vaccines in clinical trials. **Lancet Infect Dis** 2003; 3: 469-75.
17. GONTIJO R.C, DERCHAIN S.F.M, MARTINS C.R, SARIAN L.O.Z, BRAGANÇA J.F, ZEFERINO L.C, SILAVA S.M. Avaliação de métodos alternativos à citologia no rastreamento de lesões cervicais: detecção de DNA-HPV e inspeção visual. **RBGO**. 2004; 26(3): 251.
18. HOSSNE R.S. Prevalência de papiloma vírus (HPV) perianal assintomático em pacientes portadores de HPV genital tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. **Rev Bras Coloproct**. 2008; 28(2): 223-6.
19. JUNG, C. C; BALSAMO, F; FORMIGA, G. J. S. Condiloma acuminado em cicatriz Cirúrgica de amputação abdômino-perineal do reto. Relato de caso. **Rev bras Coloproct**, 2005; 25(2):155-157.
20. KAY, P; MEEHAN, K; WILLIAMSON, A. The use of nested polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism for the detection and typing of mucosal human papillomaviruses in samples containing low copy numbers of viral DNA. **J Virol Methods** 2002; 105:159-70.
21. KAYE, J.N; STARKEY, W.G.; KELL, B.; BISWAS, C.; RAJU, K.S.; BEST, J.M.; CASON, J. Human papillomavirus type 16 in infants: use of DNA sequence analyses to determine the source of infection. **J. Gen. Virol.**, 77:1139-43, 1996.
22. KOJIMA A, et. al. Human papillomaviruses in the normal oral cavity of children in Japan. **Oral Oncology**. 2003; 39(8): 821-8.
23. LLEWELLYN C.D, JOHNSON N.W, WARNAKULASURIYA K.A.A.S. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people – a comprehensive literature review. **Oral Oncology** 2001; 37:401-18.

24. LYNCH, D.P. **Viral infections. Clinics in dermatology.** 2000; 18:619-28.
25. NADAL, L. R. M; NADAL S. R. Doenças Sexualmente Transmissíveis. Indicações da Vacina Contra o HPV. **Rev Bras colo-proctol.** 2008; 28(1): 124-5.
26. NICOLAU, S.M. In: HALBE,H.W. ed. **Tratado de Ginecologia.** 3.ed. São Paulo, Editora Roca, 2000. pp.531-9.
27. OLIVEIRA, M.C; SOARES, R.C; PINTO, L.P; COSTA, A.L.L; HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Rev Bras Otorrinolaringol.** 2003; 69(4): 553-9.
28. OLIVEIRA, M.D.C. **Vacina contra o câncer do colo do útero HPV.** 2008 [acesso em 2011 Maio 07] Disponível em: http://www.imunity.com.br/artigo_vacinahpv.html.
29. RICCI, S. S. **Enfermagem Materno-Neonatal e Saúde da Mulher.** Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008.
30. SHIMA, K; KOBAYASHI, I; SAITO, I; KIYOSHIMA, T; MATSUO, K; OZEKI, S. et al. Incidence of human papillomavirus 16 and 18 infection and p53 mutation in patients with oral squamous cell carcinoma in Japan. **British Journal Of Oral and Maxillofacial Surgery** 2000; 38:445-50.
31. SILVA, H. A. et al. A citopatologia uretral como ferramenta na detecção de efeito citopático do papilomavírus humano (HPV) em pacientes com peniscopia característica de infecção viral. **RBAC.** 2008; 40(1): 69-71.
32. SOUTO, R; FALHARI, J. P. B; CRUZ, A. D. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2005; 51(2): 155-160.
33. SUGERMAN, P. B; SHILLITOE, E. J. The high risk human papillomaviruses and oral cancer: evidence for and against a causal relationship. **Oral Diseases** 1997; 3:130-47.
34. SUMMERSGILL, K. F; SMITH, E. M; KIRCHNER, H. L; HAUGEN, T. H; TUREK, L. P. p53 polymorphism, human papillomavirus infection in the oral cavity, and oral cancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2000; 90:334-9.
35. TERAJ, M; TAKAGI, M. Human papillomavirus in the oral cavity. **Oral Med Pathol** 2001; 6:1-12.
36. TERAJ, M; TAKAGI, M; MATSUKURA, T; SATA, T. Oral wart associated with human papillomavirus type 2. **J Oral Pathol Med** 1999; 28(3):137- 40.

37. TSENG, C. J; LIANG, C. C; SOONG, Y. K; PAO, C. C. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. **Obstet. Gynecol.**, 91:92-6, 1998.
38. VAN RANST, M; TACHEZY, R; BURK, R. D. IN: LAEY C. Human papillomaviruses: a never ending story? **London: Leeds Medical Information**; 1996. p.1-19.
39. VESPA JÚNIOR, N. Doenças sexualmente transmissíveis: Editorial. **J Bras Doenças Sex Transm.** 2006; 18(4): 220-3.
40. ZUR HAUSEN, H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. **Biochimica et biophysica Acta** 1996; 1288:F55-F78.
41. ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from hostcell control in early events in carcinogenesis. **Journal of the National Cancer Institute** 2000; 92(9):690-8.