

Câncer cervical: etiologia, diagnóstico e prevenção

Cervical cancer: etiology, diagnosis and prevention

Ercília A. Santana¹; Patrícia M. Biselli²; Joice M. Biselli²; Margarete T.G. Almeida³; Érika C.P. Bertelli⁴

¹Aluna do curso de pós-graduação *Lato-sensu* em Análises Clínicas*; ²Doutoranda em Ciências da Saúde*; ³Professora Adjunta do Departamento de Doenças Infecto Contagiosas*; ⁴Professora Adjunta do Departamento de Biologia Molecular*

*Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP.

Resumo Mundialmente, o câncer cervical constitui o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres. Sua incidência torna-se evidente na faixa etária entre 20 a 29 anos e o risco aumenta gradualmente com a idade. A etiologia deste tipo de câncer está associada à infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV), transmitido sexualmente, e à interação entre diversos fatores de risco. A infecção pelo vírus HPV precede o desenvolvimento de lesões malignas e tem sido associada a lesões precursoras de câncer cervical. O método convencional para rastreamento do câncer cervical é a colpocitologia oncológica ou teste Papanicolaou, considerado um método de baixo custo, simples e de fácil execução. Além da detecção e diagnóstico precoce e investigação periódica por meio do exame Papanicolaou, ações preventivas contra o câncer cervical por meio de orientações à população e do tratamento das lesões de colo em suas fases iniciais antes de se tornarem invasivas também são importantes. Vacinas profiláticas contra HPV estão sendo estudadas para impedir a infecção por esses vírus, enquanto que a utilização das vacinas terapêuticas visa tratar o indivíduo já infectado ou até o portador de uma lesão causada por HPV. A expectativa é que em 10 ou 20 anos ocorra redução das taxas de incidência das lesões precursoras desse tipo de neoplasia e, conseqüentemente, a redução da incidência do câncer cervical. Enquanto isso, a expectativa para as próximas décadas é de que a prevenção do câncer cervical continue sendo baseada no rastreamento periódico da população por meio do teste de Papanicolaou, isoladamente ou em conjunto com testes de detecção molecular de HPV, o agente etiológico desses tumores.

Palavras-chave Neoplasias do Colo do Útero/etiologia; Neoplasias do Colo do Útero/diagnóstico; Neoplasias do Colo do Útero/prevenção & controle; Esfregaço Vaginal; Displasia do Colo do Útero.

Abstract Worldwidely, cervical cancer is the second most common type of cancer among women. Its incidence is higher in the age group of 20 to 29 years; the risk increases gradually with age. The etiology of cervical cancer is associated to the Human Papillomavirus infection (HPV), sexually transmitted as well as the interaction among several risk factors. HPV infection precedes the development of malignant lesions and has been associated with precursor lesions of cervical cancer. Oncology colpocitology or Papanicolaou test, a low cost method, simple and easily performed, is the conventional method for screening cervical cancer. Besides the detection and early diagnosis by Papanicolaou test, preventive actions against cervical cancer through education and treatment of colon lesions in their early phases before they become invasive are also important. Prophylactic vaccines against HPV have been investigated to prevent the virus infection, while the utilization of therapeutical vaccines aims to treat either the individual with the infection or the HPV-lesion carrier. The expectation for the reduction of incidence rates of these precursor lesions and, consequently, the reduction of cervical cancer can occur around the next 10 to 20 years. Meanwhile, the expectation for the next decades is that the cervical cancer prevention remains based on the population's periodic screenings by means of Papanicolaou test, alone or in combination with molecular tests for HPV detection, the etiologic agent of these tumors.

Keywords Uterine Cervical Neoplasms/etiology; Uterine Cervical Neoplasms/diagnostic; Uterine Cervical Neoplasms/prevention & control; Vaginal Smears; Uterine Cervical Dysplasia.

Introdução

De fácil acesso ao exame ginecológico e aos métodos diagnósticos, o trato genital inferior feminino é, ainda hoje, sede freqüente de infecções e neoplasias. Estas doenças, mesmo sendo consideradas passíveis de prevenção e controle, são causas de aumento da morbi-mortalidade nos países em desenvolvimento, em parte devido à desinformação e à deficiente cobertura de Saúde Pública^{1,2}.

Dentre as neoplasias do trato genital feminino, destaca-se o câncer cervical, ou câncer do colo do útero, o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo. No Brasil, estima-se que o câncer cervical seja o terceiro mais freqüente na população feminina, representando 10% de todos os tumores malignos, apenas superado pelo câncer de pele não melanoma e de mama, e sendo classificado como a quarta causa de morte por câncer em mulheres³.

Com aproximadamente 500 mil novos casos por ano no mundo, o câncer cervical é responsável pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres por ano. Sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos comparado com os mais desenvolvidos. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número de casos novos deste tipo de câncer esperados para o Brasil no ano de 2008 é de 18.680, com um risco estimado de 19 casos a cada 100 mil mulheres⁴.

A incidência de câncer do colo do útero torna-se evidente na faixa etária entre 20 a 29 anos e o risco aumenta gradualmente com a idade⁵. A etiologia deste tipo de câncer está associada à infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV), transmitido sexualmente, e à interação entre diversos fatores de risco, tais como fatores genéticos, ambientais, reprodutivos, uso prolongado de anticoncepcionais, hormônios, tabagismo, etilismo, má higiene pessoal, deficiências nutricionais, agentes infecciosos, processo inflamatório de diversas etiologias, agentes imunossupressores, exposição à carcinógenos químicos e à radiação ionizante e condições sócio-econômicas⁵⁻¹⁰.

Em países desenvolvidos, a sobrevida média para mulheres com câncer cervical estimada em cinco anos varia de 59 a 69%. Nos países em desenvolvimento os casos são encontrados em estádios relativamente avançados e, conseqüentemente, a sobrevida média é de cerca de 49% após cinco anos. A média mundial estimada é de 49%¹¹.

HPV e etiologia do câncer cervical

Estudos mostram que a infecção pelo vírus HPV precede o desenvolvimento de lesões malignas, e tem sido associada a lesões precursoras de câncer cervical¹²⁻¹⁴. Na cérvix, a infecção inicial ocorre nas células basais, por meio de pequenas lesões no tecido ou durante o processo de metaplasia de células escamosas na zona de transformação quando as células basais são expostas¹⁵. Uma vez que o HPV atinge as células-alvo, este permanece latente ou inicia seu processo de replicação no núcleo, resultando na síntese e liberação de partículas virais infectantes¹⁶.

O HPV é um vírus de DNA e os seus genes podem manipular o controle do ciclo celular do hospedeiro para promover a sua persistência e replicação. Os HPVs são classificados como de

baixo ou alto risco oncogênico; estes diferem em sua capacidade de induzir imortalização e transformação celular, bem como de interagir com os vários componentes de ciclo celular. Proteínas dos vírus HPV de alto risco oncogênico, tais como E6 e E7, ligam-se às proteínas reguladoras do ciclo celular do hospedeiro e interferem no mesmo mais efetivamente do que os HPVs de baixo risco. A interação entre proteínas virais e proteínas do ciclo celular do hospedeiro resulta na perda de pontos de checagem da replicação do DNA, importantes para a manutenção do genoma do hospedeiro, e também no acúmulo de anormalidades genéticas¹⁶.

Geralmente, HPVs de baixo risco causam lesões benignas e não possuem potencial oncogênico. Por outro lado, HPVs de alto risco são agentes causadores de câncer cervical e suas lesões precursoras. Os tipos de HPV particularmente associados a esta doença incluem: HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59 e 68^{9,16-18}.

Apesar das evidências de forte relação de causa-efeito entre o vírus HPV e câncer cervical, sabe-se que este vírus pode ser encontrado no trato genital inferior como mero "comensal". Estima-se que 10 a 20% da população adulta sexualmente ativa seja infectada pelo HPV. Os jovens representam o grupo com o maior número de infectados, chegando a taxas de 46% em mulheres de 20 a 30 anos. Estas taxas decrescem com a idade, 10% em mulheres com 40 anos e 5% em mulheres acima de 55 anos de idade¹⁹.

A maioria dessas infecções regride espontaneamente, sendo, na maioria das vezes, totalmente assintomática²⁰. Entretanto, em alguns casos, a infecção por HPV pode ser responsável pelo desenvolvimento de lesões de alto grau de malignidade. Esta interação tem como mediador o sistema imunológico, e a evolução das neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) para o câncer cervical depende, entre outras variáveis, do estado geral do hospedeiro, do tipo de vírus, da carga viral e da persistência da infecção pelo HPV²¹.

Testes de rastreamento de câncer cervical

O período de evolução de uma lesão cervical inicial para a forma invasiva é de aproximadamente 20 anos, embora possa ser mais rápido^{6,7}. Este período relativamente longo permite que ações preventivas sejam eficientes e alterem o quadro epidemiológico da doença, podendo ser curável em até 100% dos casos²²⁻²⁴.

Na fase pré-clínica (assintomática) do câncer cervical, a detecção de possíveis lesões precursoras se dá por meio da realização periódica do exame preventivo. O método convencional para rastreamento do câncer cervical é a colpocitologia oncológica, ou teste Papanicolaou, considerado um método de baixo custo, simples e de fácil execução²⁵. Estas características o tornam um método amplamente utilizado em programas de controle do câncer cérvico-uterino. No Brasil, o exame citopatológico é a estratégia de rastreamento recomendada pelo Ministério da Saúde prioritariamente para mulheres entre 25 e 59 anos²⁶.

Conforme a doença progride, os principais sintomas do câncer cervical são sangramento vaginal, corrimento e dor. O processo inflamatório e o sangramento podem impedir o diagnóstico por Papanicolaou, por dificultarem a leitura do esfregaço. O exame

clínico e a biópsia dirigida por colposcopia, quando mostram carcinoma invasivo, levam ao diagnóstico sem a necessidade de conização. No entanto, quando o diagnóstico por biópsia é de lesão pré-neoplásica de alto grau ou de lesão microinvasiva, há necessidade de conização para confirmação²⁷.

Além do Papanicolaou, novos métodos de rastreamento do câncer cervical, como testes de detecção do DNA do HPV e inspeção visual do colo do útero utilizando ácido acético (VIA) ou lugol (VILI), são apontados como eficazes na redução das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero²⁸⁻³⁰. Estudos indicam que a detecção de DNA de HPV, dos tipos de alto risco, no esfregaço celular, prediz a presença de lesão precursora do câncer do colo do útero em pacientes que apresentam resultado negativo ou duvidoso à citologia. Além disso, há boas indicações de que o teste molecular de HPV possa servir como um controle de qualidade da citologia, reduzindo o número de resultados falso-negativos³¹.

As células alteradas presentes no esfregaço de Papanicolaou são divididas em graus de gravidade (NIC - Neoplasia Intraepitelial Cervical I, II e III) diretamente relacionados à proporção em que o epitélio cervical é substituído por células atípicas. Nas alterações celulares classificadas como NIC, as células esfoliadas apresentam uma relação núcleo-citoplasma aumentada e um padrão irregular da cromatina³².

Segundo a Organização Panamericana da Saúde, NIC I corresponde à displasia leve: as células atípicas estão restritas ao terço inferior do epitélio, enquanto os dois terços superiores apresentam diferenciação e maturação normais com achatamento das células. A proliferação de células atípicas traduz, em geral, infecções por HPV e apresenta-se frequentemente com coilocitose do epitélio³³ (Fig. 1A e 1B).

A NIC II corresponde à displasia moderada: as células atípicas ocupam a metade inferior do epitélio (dois terços), mas na porção superior observa-se maturação e diferenciação com achatamento das células. As anormalidades nucleares podem se estender por todo o epitélio, porém são mais acentuadas na porção inferior onde podem existir mitoses em número acentuado com algumas formas anormais (Fig. 1C). Mitoses anormais estão presentes em todas as camadas epiteliais e pode haver extensão da alteração ao longo dos canais criptas endocervicais e focos de microinvasões verdadeiras³⁴. Ainda, observam-se núcleos celulares atípicos e maturação citoplasmática incompleta, com desenvolvimento de células intermediárias³³.

Por sua vez, a NIC III corresponde à displasia acentuada e carcinoma *in situ*: as células atípicas estendem-se por toda a espessura do epitélio, com um mínimo de diferenciação e maturação na superfície. As células escamosas são do tipo basal e parabasal, com alta relação núcleo / citoplasma, hiperchromasia, mitoses atípicas e contornos nucleares atípicos. Dispõe-se totalmente sem polaridade ou à semelhança da camada basal e às vezes queratinizadas³³ (Fig. 1D).

É importante ressaltar que, após investigação apropriada, apenas uma minoria dos casos apresenta, de fato, NIC. No entanto, os esfregaços com estes achados correspondem à soma de todos os outros diagnósticos citológicos relevantes do ponto de vista oncológico e entre eles estão, portanto, quase metade de todas

as lesões de alto grau comprovadas histologicamente. Por estes motivos é importante padronizar tanto os critérios para diagnóstico como as condutas para estes casos^{6,35}.

O risco de progressão de lesões pré-malignas para formas graves é de 16% e 34% para NIC I e II respectivamente, e 22% para o câncer invasivo ou NIC III³³. Considerando-se que 75% dos casos de NIC I não são confirmados no segundo exame, mesmo sem tratamento, orienta-se tratar a infecção, a infestação ou a atrofia, se porventura existirem, e manter o controle citopatológico e colposcópico nos ambulatórios de ginecologia do Centro de Saúde ou do Hospital Geral⁶.

O câncer do colo uterino invasivo evolui, em cerca de 90% dos casos, a partir da NIC, mas nem toda NIC progride para um processo invasivo. Todas as NIC devem ser consideradas lesões significativas e como tal devem ser tratadas. O método de escolha para o tratamento varia de acordo com o grau da NIC e com a experiência do ginecologista em executá-lo⁶.

Além da detecção e diagnóstico precoce e investigação periódica por meio do exame Papanicolaou, ações preventivas contra o câncer cervical também se fazem por meio da educação popular e do tratamento das lesões de colo em suas fases iniciais antes de se tornarem lesões invasivas, quando o tratamento é de baixo custo e tem elevado percentual de cura^{36,37}. É estimado que uma redução de cerca de 80% da mortalidade por câncer cervical pode ser alcançada pelo rastreamento de mulheres na faixa etária entre 25 e 60 anos, por meio do teste Papanicolaou^{1,38}. O êxito no rastreamento do câncer de colo uterino e de suas lesões precursoras depende, além de outros fatores, da acuidade diagnóstica do exame colposcópico, ou seja, de sua precisão em diagnosticar corretamente os casos verdadeiros de lesões cervicais neoplásicas e pré-neoplásicas e aqueles casos que não apresentam qualquer tipo de alteração epitelial²⁵.

Vacinação contra HPV

Estudos clínicos recentes avaliaram o efeito de vacinas profiláticas na prevenção de câncer associado ao trato genital feminino, incluindo o câncer cervical³⁹. Os testes para o desenvolvimento de vacinas contra o HPV-16 estão em andamento desde 1997, e os resultados de fase I para vacinas contra HPV tipo 11 e tipo 16 indicam que a administração é segura e estimula a produção de anticorpos neutralizantes em níveis que excedem àqueles observados em indivíduos naturalmente infectados por HPV, indicando que a vacina é imunogênica^{39,40}.

Até o presente, duas vacinas terapêuticas compostas de partículas virais que não contêm DNA viral e, portanto, não apresentam capacidade de infecção, foram desenvolvidas para prevenir o câncer cervical. A vacina Gardasil® (Merck & Co.) é quadrivalente, protegendo contra infecção pelos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV. Os resultados dos testes mostraram uma eficácia de 89% contra infecções persistentes por HPV e de 100% contra lesões no colo do útero e verrugas genitais^{40,41}. Já a vacina Cervarix® (GlaxoSmithKline Biological) é bivalente, e protege contra infecções pelos HPVs tipos 16 e 18. Foi constatada eficácia de 100% contra infecções persistentes por HPV e de 95% contra lesões de colo uterino^{40,42}. Felizmente, não tem sido

relatada toxicidade relacionada a tais vacinas, embora a durabilidade da imunidade induzida pelas mesmas seja desconhecida⁴³.

Desde a liberação da comercialização da vacina Gardasil, em 2006, houve grande aceitação desta vacina em todo o mundo, sendo atualmente indicada para mulheres adolescentes com idade entre 9 e 26 anos em 90 países, incluindo o Brasil. A comercialização da vacina Cervarix encontra-se atualmente aprovada em vários países, como o Brasil, Austrália e alguns países da Europa^{43,44}.

É importante destacar que as respostas imunes obtidas com a administração de vacinas são, em sua essência, espécie-específicas, isto é, devem proteger contra os tipos de HPV contidos nas vacinas em teste⁴⁵. Uma estratégia a ser considerada é a combinação de vários tipos de partículas virais para a prevenção de infecções por múltiplos agentes oncogênicos. A empresa Merck realizou testes clínicos com uma vacina octavalente, incluindo os tipos benignos de HPV 6 e 11, e seis tipos oncogênicos (16,18,31,45,52 e 58)⁴⁶. No entanto, os resultados ainda não foram divulgados na íntegra. Por outro lado, estudos pré-clínicos demonstraram que alguns tipos de vacinas podem ser utilizados para gerar amplo espectro de anticorpos neutralizantes, e poderiam reduzir o número de tipos virais requeridos para a proteção^{47,48}; este tipo de vacina está atualmente em desenvolvimento para testes clínicos no Reino Unido³⁹.

Vacinas profiláticas, que estimulam a produção de anticorpos, não são capazes de eliminar infecções pré-existentes⁴⁹; entretanto a vacinação terapêutica poderia ter um impacto imediato na redução da incidência de câncer cervical. Algumas proteínas virais são moléculas-alvo muito promissoras para a elaboração de tais vacinas, uma vez que são proteínas constituintes do próprio vírus, expressas nas células tumorais cervicais e necessárias para a manutenção do fenótipo da doença^{50,51}. Durante a infecção natural, a resposta imunológica mediada por células T é importante para o reconhecimento de antígenos do vírus HPV presentes na lesão. Assim, o tratamento tópico com o medicamento A-007, uma aril-hidrazona capaz de ativar a resposta imune por meio de células T e a aglutinação, mostrou aumentar a resposta imunológica contra lesões pré-cancerosas, como demonstrado pela infiltração de células T em tais tipos de lesões. A eficácia do medicamento A-007 está sendo avaliada, atualmente, em estudos de fase 2⁵². O desenvolvimento e utilização de vacinas terapêuticas pode prevenir a progressão de câncer cervical invasivo e evitar infecções e neoplasias intraepiteliais relacionadas ao HPV³⁹.

A implementação de vacinas de elevada eficácia na prevenção de tumores benignos e malignos causados por alguns tipos de HPV pode resultar em queda acentuada das taxas desses tumores, os quais afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Vacinas efetivas e seguras contra HPV poderiam ser importantes instrumentos de prevenção de câncer do colo do útero em todo o mundo, particularmente nos países em desenvolvimento. A expectativa é que em 10 ou 20 anos ocorra redução das taxas de incidência das lesões precursoras desse câncer e, conseqüentemente, a redução do câncer cervical. Entretanto, a

expectativa para as próximas décadas é que a prevenção do câncer do colo do útero continue sendo baseada no rastreamento periódico da população através do teste de Papanicolaou, isoladamente ou em conjunto com testes de detecção molecular de HPV, o agente etiológico desses tumores³⁹.

Referências bibliográficas

1. Silva ACC, Bloch LD, Freitas Filho MA, Eluf Neto J. Realização de Papanicolaou em profissionais da saúde. Rev Med (São Paulo) 2004;83(1/2):28-32.
2. Pinho AA, França-Junior I. Prevenção do câncer de colo do útero: um modelo teórico para analisar o acesso e a utilização do teste de Papanicolaou. Rev Bras Saúde Matern Infant 2003;3(1):95-112.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2006: incidência de câncer no Brasil. [citado 2006 mar. 24]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/cancer/utero.html>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007. [citado 2008 fev. 20]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf>
5. Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, Glass AG, Rush BB, Scott DR et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland. Oregon. Sex Transm Dis 1993;20(5):274-8.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Neoplasia intra-epitelial cervical – NIC. Rev Bras Cancerol 2000;46(4):355-7.
7. Mendes JC, Silveira LMS, Paredes AO. Lesão intra-epitelial cervical: existe correlação entre o tempo de realização do exame de Papanicolaou e o aspecto do colo uterino para o aparecimento da lesão? Rev Bras Anal Clin 2004;36(4):191-6.
8. Leal EAS, Leal Jr OS, Guimarães MH, Vitoriano MN, Nascimento TL, Costa OLN. Lesões precursoras do câncer de colo em mulheres adolescentes e adultas jovens do município de Rio Branco – Acre. Rev Bras Ginecol Obstet 2003;25(2):81-6.
9. Schiffman MH. New epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia [editorial]. J Natl Cancer Inst 1995;87(18):1345-7.
10. Tabora WC, Ferreira SC, Rodrigues D, Stávale JN, Baruzzi RG. Rastreamento do câncer de colo uterino em índias do Parque Indígena do Xingu, Brasil central. Rev Panam Salud Pública 2000;7(2):92-6.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. J Bras Patol Med Lab 2006;42(5):351-73.
12. Pinto AP, Tulio S, Cruz OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. Rev Assoc Med Bras 2002;48(1):73-8.
13. Nicolau SM. Existe câncer do colo uterino sem HPV? Rev Assoc Bras Med 2003;49(3):236-7.

14. Thomison J 3rd, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 2008;39(2):154-66.
15. Murta EFC, Souza MAH, Araújo Jr E, Adad SJ. Incidence of Gardnerella vaginalis, Candida sp and human papilloma virus in cytological smears. *São Paulo Med J* 2000;118(4):105-8.
16. Brenna SMF, Syrjänen KJ. Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV)-associated cervical carcinogenesis. *São Paulo Med J* 2003;121(3):128-32.
17. Koutsky LA, Holmes KK, Crichtlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992;327(18):1272-8.
18. Noronha V, Mello W, Villa L, Brito A, Macedo R, Bisi F et al. Papilomavírus humano associado a lesões de cérvix uterina. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999;32(3):235-40.
19. Gynaikos Serviços Médicos. HPV: sua incidência e prevalência. [citado 2008 jul. 23] Disponível em: <http://www.virushpv.com.br/incidencia.htm>
20. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180(5):1415-23.
21. Borges SCV, Melo VH, Mortoza Jr G, Abranches A, Lira Neto JB, Trigueiro MC. Taxa de detecção do papilomavírus humano pela captura híbrida II, em mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004;26(2):105-10.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Programa Nacional do Controle do Câncer do Colo de Útero. O Programa Viva Mulher: informações técnico-gerenciais e ações desenvolvidas. Rio de Janeiro: INCA, 2002. [citado 2008 Fev 20]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/prevencao/programas/viva_mulher
23. Guedes Gomes T, Jucá AMP, Rocha MAD. Análise epidemiológica do câncer de colo de útero em serviço de atendimento terciário no Ceará – Brasil. **Rev Bras Promoção Saúde** 2005;18(4):205-10.
24. Rivoire WA, Capp E, Corleta HVE, Silva ISB. Bases biomoleculares da oncogênese cervical. *Rev Bras Cancerol* 2001;47(2):179-84.
25. Bibbo M. *Comprehensive cytopathology*. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero: normas e recomendações do INCA. *Rev Bras Cancerol* 2002;48(1):13-5.
27. Andrade JM, Yamaguchi NH, Oliveira AB, Perdicaris M, Pereira ST, Petitto JV et al. Rastreamento, diagnóstico e tratamento do carcinoma do colo do útero. Brasília (DF): Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina; 2001. [citado 2008 fev 15]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/030.pdf
28. Bardin A, Vaccarella S, Clifford GM, Lissowska J, Rekosz M, Bobkiewicz P et al. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Warsaw, Poland. *Eur J Cancer* 2008;44(4):557-64.
29. Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara S, Dhakad N, Chandralekha B, Sebastian P et al. Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India. *Int J Cancer* 2003;106(3):404-8.
30. Cordeiro MRA, Costa HLFF, Andrade RP, Brandão VRA, Santana R. Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(2):51-7.
31. Wright Jr TC, Schiffmann M, Solomon D, Cox JT, Garcia F, Goldie S et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004;103:3(2):304-9.
32. Kleihues P, Elias C. Colposcopia e tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical. Manual para principiantes [citado 2008 fev 15]. Disponível em: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=2>.
33. Piato S, organizador. Tratado de ginecologia. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.
34. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Patologia estrutural e funcional. 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
35. O diagnóstico de células escamosas atípicas em citologia oncológica cervical [editorial]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006;28(2):71-4.
36. Kitamura S, Ferreira Junior YM. Câncer ocupacional: introdução ao tema e proposta para uma política de prevenção e controle. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo; 1991.
37. Brenna SMF, Hardy EE, Zeferino LC, Namura I. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. *Cad Saúde Pública* 2001;17(4):909-14.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero. *Rev Bras Cancerol* 2002;48(1):13-5.
39. Linhares AC, Villa LL. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(3 Suppl):S25-34.
40. Huh WK, Roden RB. The future of vaccines for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;109(2 Suppl):S48-S56.
41. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6(5):271-8.
42. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364(9447):1757-65.
43. Monk BJ, Herzog TJ. The new era of cervical cancer prevention: HPV vaccination. *Gynecol Oncol* 2008;109(2 Suppl):S1-3.
44. Sociedade Brasileira de Infectologia. ANVISA autoriza venda de nova vacina contra o HPV. [citado 2008 Jul 22] Disponível

em: http://www.sbinfecto.org.br/default.asp?site_Acao=mostraPagina&paginaId=134&mNoti_Acao=mostraNoticia¬iciaId=1230

45. Stanley MA. Human papillomavirus vaccines. *Curr Opin Mol Ther* 2002;4(1):15-22.

46. Ferenczy A, Franco EL. Prophylactic human papillomavirus vaccines: potential for sea change. *Expert Rev Vaccines* 2007;6(4):511-25.

47. Slupetzky K, Gambhira R, Culp TD, Shafti-Keramati S, Schellenbacher C, Christensen ND et al. A papillomavirus-like particle (VLP) vaccine displaying HPV16 L2 epitopes induces cross-neutralizing antibodies to HPV11. *Vaccine* 2007;25(11):2001-10.

48. Xu Y, Wang Q, Han Y, Song G, Xu X. Type-specific and cross-reactive antibodies induced by human papillomavirus 31 L1/L2 virus-like particles. *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 7):907-13.

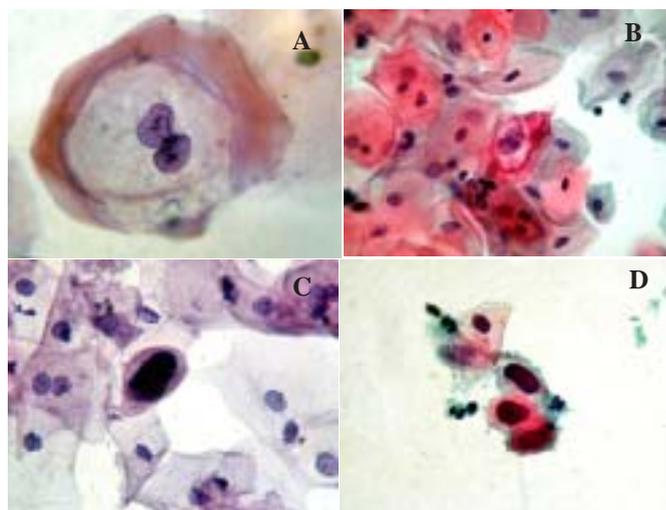
49. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC et al. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007;298(7):743-53.

50. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-65.

51. Wentzensen N, Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res* 2004;64(11):3878-84.

52. Tigris Pharmaceuticals I. Research and development 2007. [citado 2008 Jul 22] Disponível em: <http://www.tigrispharma.com/a007.html>

Figura 1– Citologia cérvico-vaginal corada pelo método de Papanicolaou. A) Efeito citopático do HPV-Coilocitose³³. B) Lesão Intraepitelial de Baixo Grau³⁴. C) e D) Lesão Intraepitelial de Alto Grau³⁴.



Correspondência:

Érika Cristina Pavarino Bertelli

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP
Unidade de Pesquisa em Genética e Biologia Molecular –
UPGEM

Av. Brigadeiro Faria Lima, n.º 5416 - Bloco U-6

15090-000 - São José do Rio Preto – SP

Tel.: (17)3201-5720

e-mail: erika@famerp.br
