

CÂNCER DE COLO UTERINO: DESENVOLVIMENTO, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E MARCADORES MOLECULARES

Ayla Carolina de Almeida

Pós-graduanda em Diagnóstico Molecular. Graduada em Biomedicina.

Karen Brajão de Oliveira

Doutora e Docente no Departamento de Ciências Patológicas – CCB da Universidade Estadual de Londrina – UEL, Londrina, PR; E-mail: karen_brajao@hotmail.com.

RESUMO: Atualmente o câncer cérvico-uterino é o segundo câncer com maior incidência no mundo. No Brasil, estima-se em torno de 17.540 casos novos todos os anos, sendo 17 casos a cada 100 mil mulheres. Os vírus HPV são encontrados em cerca de 90% dos casos de câncer de cérvix uterino, mostrando que é de extrema importância considerar a presença do vírus em pacientes que desenvolvam o câncer no colo do útero. O exame de Papanicolaou tem sido utilizado como principal ferramenta para o rastreamento e diagnóstico de casos de câncer de colo uterino, mas outras metodologias também podem ser utilizadas, como a colposcopia, Imunohistoquímica, hibridização *in situ*, captura híbrida, PCR e Southern Blot. Auxiliando no diagnóstico do câncer, existem os marcadores moleculares, que devem ser capazes de distinguir lesões de alto e baixo grau e também de avaliar o risco de progressão e as chances de regressão. Entre os marcadores já detectados, encontra-se a proteína p53, o MIB-1, MYC, HSP40, HSP60, HSP70 e atualmente, o ProEx C que segundo estudos, seria comparado com a p16, que é o marcador mais utilizado na rotina. O tratamento baseia-se em técnicas cirúrgicas, radioterapia, uso de antivirais e outros agentes, como interferons. Com o câncer de colo uterino em evidência, o objetivo desse estudo foi buscar os principais tópicos relacionados a essa doença, como seu desenvolvimento, diagnóstico, tratamento e os marcadores moleculares, que facilitam o diagnóstico, acompanhamento clínico e o tratamento desse tipo de câncer.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de Colo Uterino; HPV; Marcadores Moleculares.

CERVICAL CANCER: DEVELOPMENT, DIAGNOSIS, TREATMENT AND MOLECULAR MARKERS

ABSTRACT: Cervical cancer ranks second worldwide. It is estimated that in Brazil some 17,540 new cases occur every year, or rather, 17 cases for every 100,000 females. HPV viruses may be found in about 90% of cervical cancer cases. It is highly important to take into consideration the presence of the virus in patients with cervical cancer. Papanicolaou test has been the main tool to detect and diagnose cervical cancer cases even though other methods, such as colposcopy, immunohistochemical staining, *in situ* hybridization, PCR and Southern Blot, may be employed. Molecular markers also help in the diagnosis of cancer. They distinguish high and low degree lesions and evaluate progression risk and regression chances. Protein p53, MIB-1, MYC, HSP40, HSP60, HSP70 are among the markers already detected, with special reference to ProEx C which may be compared to p16, the most routinely used marker. Treatment is based on surgery, radiotherapy, antiviral drugs and other agents such as interferon. Since cervical cancer is highly focused at present, current analysis forwards the main topics related to the disease, featuring development, diagnosis, treatment and molecular markers which made easy diagnosis, clinical follow-up and treatment of cancer.

KEY WORDS: Cervical Cancer; HPV; Molecular Markers.

INTRODUÇÃO

Atualmente o câncer cérvico-uterino é o terceiro câncer com maior incidência no mundo, sendo o segundo tipo mais comum entre as mulheres e é responsável por uma alta taxa de mortalidade (BEZERRA et al., 2005; INCA, 2012). No Brasil, estima-se em torno de 17.540 casos novos todos os anos, sendo 17 casos a cada 100 mil mulheres, prevalecendo em mulheres no período reprodutivo e também na gestação (ALVARENGA, 2000; LOPES et al., 2001). As maiores incidências ocorrem em países que não possuem programas de rastreamento, que seria de fundamental importância, visto que o câncer de colo de útero é um dos tumores que apresentam maiores chances de tratamento e de cura (INCA, 2012).

Segundo Queiroz, Pessoa e Sousa (2005), Rama et al. (2008) e Sousa, Pinheiro e Barroso (2008), mais de 90% das mulheres que apresentam câncer de colo de útero estiveram expostas ao Papilomavírus Humano (HPV), portanto a ocorrência desse tipo de câncer está intimamente relacionada com a infecção por alguns tipos do vírus.

O HPV é um vírus da família *Papillomaviridae*, formado por dupla fita de DNA circular não envelopado e possui mais de 100 espécies diferentes identificadas (ALBRING et al., 2006). Ele é um agente infeccioso, sexualmente transmissível, que atinge o sistema genital e se manifesta, em alguns tipos, através de lesões conhecidas como verrugas genitais (SOUSA; PINHEIRO; BARROSO, 2008). As espécies identificadas foram divididas em classes e foi determinada que do total, apenas em torno de 23 espécies são as responsáveis por causar as lesões genitais (ALVARENGA, 2000).

As lesões provocadas pelo vírus são classificadas em baixo risco e alto risco, sendo que as mais importantes e relacionadas ao desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas são as de alto risco, que envolve as espécies do tipo 16, 18 e 33 em maior proporção (ALVARENGA, 2000; QUEIROZ; PESSOA; SOUSA, 2005).

Na sua estrutura o papiloma vírus humano, apresenta vários genes distintos, sendo que seis se

expressam de maneira precoce e são conhecidos como E (early) e dois se expressam tardiamente, sendo conhecidos como L (late). Os de rápida expressão são responsáveis pela replicação, transcrição, maturação e transformação viral, já os de expressão mais lenta, são responsáveis por codificar proteínas do capsídeo do vírus (ALBRING; BRENTANO; VARGAS, 2006).

Além da infecção pelo vírus, existem outros fatores considerados de risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, como por exemplo, o início precoce da atividade sexual, alta paridade, número de parceiros sexuais elevado, promiscuidade, alimentação deficiente, hábitos de higiene deficientes e tabagismo, uso de anticoncepcionais por um longo período, a não realização do exame preventivo, entre outros (ALBRING; BRENTANO; VARGAS, 2006; BEZERRA et al., 2005;).

Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica, abrangendo tópicos que envolvem o câncer de colo uterino, como o seu desenvolvimento, diagnóstico, tratamento e principalmente os marcadores moleculares para esse tipo de câncer, que são atualmente de extrema importância para o acompanhamento e tratamento da doença.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2010), câncer são doenças que possuem a característica de provocar o crescimento descontrolado de células, que podem invadir algum órgão ou tecido do corpo, além de poder também se espalhar para várias regiões do organismo, o que é caracterizado como metástase.

Os diferentes tipos de câncer ocorrem devido aos diferentes tipos de células que existem no organismo humano, sendo esse fator determinante para a classificação dos vários tipos de câncer existentes. Outro fator que pode ser útil na diferenciação dos vários de tipos de câncer é a velocidade de multiplicação das células e a sua capacidade de produzir metástase. Para que uma célula normal passe a se tornar maligna é

necessário que ocorra uma mutação nos genes dessa célula, fazendo com que tenha uma alteração na atividade destes, transformando os que estavam inativos, que são os protooncogenes, em oncogenes, que possuem o poder de causar a malignização da célula ou ainda pode ocorrer a interferência de algum carcinógeno que provoca uma disfunção dos genes supressores de tumor, o que vai levar a uma perda na habilidade de reparar as alterações na célula ou inibir a indução da apoptose dessas células que estejam alteradas (INCA, 2010).

Associado a esse fator interno existem ainda os fatores externos que influenciam significativamente no aparecimento do câncer, como tabagismo, hábitos alimentares, alcoolismo, hábitos sexuais, medicamentos, radiação, entre outros (ALBRING; BRENTANO; VARGAS, 2006).

Dentre os vários tipos de câncer que acometem mulheres, o câncer de colo uterino é o segundo mais comum, causando cerca de 4.800 vítimas fatais, todos os anos, segundo dados do INCA (2010).

De acordo com Bosch et al. (2002), os tipos de HPV de alto risco, são encontrados em cerca de 90% dos casos de câncer uterino, mostrando que é de extrema importância considerar a presença do vírus em pacientes que desenvolvem o câncer de colo de útero.

A infecção pelo HPV é a doença sexualmente transmissível predominante em mulheres de vida sexual ativa, com uma prevalência de 20%. Esse vírus é conhecido há muitos séculos por ser responsável por produzir lesões conhecidas como “verrugas genitais”, mas nos últimos anos ganhou foco por estudos que demonstraram que ele está intimamente relacionado com o desenvolvimento do câncer de colo uterino (SOUSA; PINHEIRO; BARROSO, 2008).

O HPV possui um DNA de fita dupla, não envelopado e no seu genoma apresenta as regiões reguladora e codificadora. Na região reguladora é encontrada a origem da replicação e na região codificadora se encontram as sequências early (E), que codifica as proteínas da replicação e transformação celular, e late (L), que codifica as proteínas responsáveis pela estrutura do capsídeo (ALBRING; BRENTANO; VARGAS, 2006; ALVARENGA, 2000; ROSA et al., 2009).

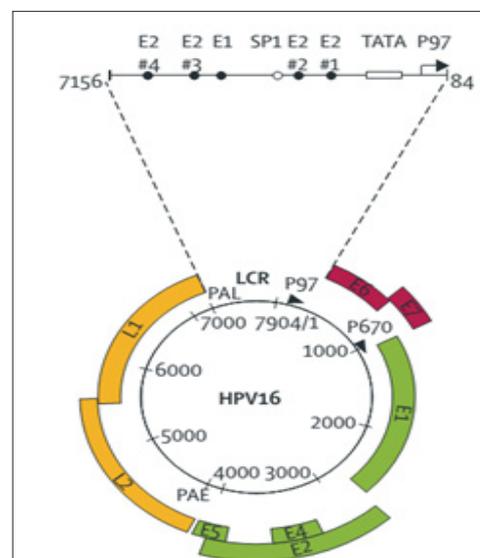


Figura 1. Genoma do papilomavírus humano do tipo 16.
Fonte: Schiffman et al. (2007)

Segundo Souto, Falhari e Cruz (2005), Albring, Bretano e Vargas (2006) e Rosa et al. (2009), são conhecidos mais de 100 tipos de HPV diferentes, sendo que alguns deles apresentam maior afinidade pelo sistema genital, que são os tipos 6, 11, 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 58, 61. Desses tipos alguns são de alto risco, outros de baixo risco para o desenvolvimento do câncer uterino (NAKAGAWA; SCHIRMER; BARBIERI, 2010).

A patologia causada pelo HPV se inicia nas células da camada basal da epiderme, onde existe um receptor específico para o vírus. Após a entrada na célula se inicia um processo de diferenciação, tornando as células mais maduras, permitindo sua migração para outras camadas do epitélio. O vírus que se encontra dentro das células começa a se replicar, aumentando o número de cópias virais no interior de cada célula. Alguns tipos do vírus mantêm o seu DNA na forma circular, ou seja, não se integrando ao genoma do hospedeiro. Esses tipos produzem lesões mais brandas, como as verrugas genitais. Já outros tipos do vírus, fazem com que seu DNA fique linearizado, facilitando assim a quebra em algumas regiões, que possibilita a integração com o genoma do hospedeiro, ocorrendo nesses casos, lesões mais graves, como o carcinoma (ALBRING; BRENTANO; VARGAS, 2006).

Logo após a infecção os genes E1 e E2 são expressos, os quais são responsáveis pelo processo de replicação do vírus, além de codificarem proteínas que regulam a expressão de oncogenes, que irão desenvolver

o processo maligno. Nas células normais existe um gene, chamado p53, que é denominado de supressor tumoral da célula hospedeira, cuja função é promover a correção de erros ocorridos ou detectar células alteradas e encaminhá-las para a apoptose que é a morte celular programada. Os oncogenes expressos na célula se ligam a essa p53, inativando-a e impedindo a morte celular de células alteradas com a presença do vírus. Assim se inicia o processo de infecção pelo HPV (ALBRING; BRETANO; VARGAS, 2006; SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005; ROSA et al., 2009).

No momento em que o vírus linearizado se integra ao genoma do hospedeiro, começa a se desenvolver uma lesão, conhecida como NIC (neoplasia intraepitelial cervical). As várias alterações celulares causadas pelo vírus foram classificadas em NIC I, NIC II e NIC III (QUEIROZ; PESSOA; SOUSA, 2005). A lesão escamosa de baixo grau, que corresponde a NIC I, apresenta células com binucleação, disqueratose e outras alterações, sendo uma condição tratável e com boas chances de regressão. Já as alterações de alto grau, que são NIC II e NIC III, apresentam alterações no processo de crescimento e diferenciação celular e contrastam com a displasia de baixo grau, em relação a maior chance de regressão, visto que essa alteração tem maior chance de se tornar um carcinoma *in situ*, seguindo para o câncer invasor (ALBRING; BRETANO; VARGAS, 2006).

As chances de regressão de uma NIC I é de 60% e a sua progressão para câncer invasor é de 1%, já a NIC III tem um risco em torno de 12% de evoluir para carcinoma e uma chance de 40% de regredir (ROSA et al., 2009).

2.2 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O exame de Papanicolaou tem sido utilizado como principal ferramenta para o rastreamento e diagnóstico de casos de câncer de colo uterino. Esse exame foi desenvolvido em 1943, por George N. Papanicolaou, que conseguiu demonstrar que é possível detectar células neoplásicas a partir de material de esfregaço vaginal. (BRENNAN et al., 2001). Assim a Organização Mundial da Saúde propõe que o exame deve ser realizado por mulheres entre 25 e 64 anos ou que já tenham iniciado sua vida sexual, anualmente. Se após dois exames

consecutivos o resultado for negativo, o exame passe a ser feito a cada 3 anos (ALBUQUERQUE et al., 2009). O Papanicolaou é realizado primeiramente com a coleta de células esfoliadas do colo uterino, seguido da realização de um esfregaço. Após essa primeira etapa, o material vai passar por um processo de coloração especial e por fim, chega às mãos de um citopatologista que vai examinar esse esfregaço em microscópio, a fim de observar a presença de células anormais, que podem ser indicativas de câncer uterino. Entre as principais anormalidades se encontram coilocitose, disqueratose, halo perinuclear e binucleação (ALVARENGA, 2000; DERCHAIN; LONGATTO FILHO; SYRJANEN, 2005).

Outras metodologias podem ser utilizadas no diagnóstico, como a colposcopia, que é mais utilizada em mulheres que apresentaram algum tipo de alteração no Papanicolaou. O exame colposcópico é baseado no estudo do colo uterino, através da utilização de reagentes, que quando aplicados em regiões com algum tipo de alteração provocam uma mudança de coloração o que permite a visualização pelo médico, através da utilização do colposcópio. Assim, foi produzida em 2002, uma classificação internacional, que auxilia na detecção de alterações de alto ou baixo grau observadas na colposcopia. (Quadro 1) A partir da localização das regiões alteradas, é feita uma biópsia para obter o diagnóstico completo (NAUD et al., 2006).

Quadro 1. Classificação Colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia.

(continua)

Classificação	Observação no exame
Metaplasia	- pontilhado fino - mosaico regular - área iodo negativa
Alterações de baixo grau	- pontilhado fino - mosaico fino - área iodo negativa
Alterações de alto grau	- epitélio denso - pontilhado grosseiro - mosaico grosseiro - vasos atípicos - área iodo negativa
Neoplasia invasora	- erosão - epitélio denso - pontilhado grosseiro - mosaico grosseiro - vasos atípicos

(conclusão)

Miscelânea	<ul style="list-style-type: none"> - condiloma - ceratose - erosão - inflamação - atrofia - pólipos
------------	---

Fonte: Adaptado de Walker et al. (2003)

Ainda existem as técnicas que envolvem biologia molecular, que são importantes na detecção do vírus HPV, o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de colo uterino. Entre as principais técnicas se encontram a Imunohistoquímica, a hibridização *in situ*, a captura híbrida, o PCR, Southern Blot, entre outros (NADAL et al., 2004; RAMA et al., 2006). Esses exames atuam buscando fragmentos do DNA do HPV, facilitando assim a sua identificação. O PCR é um dos mais utilizados, por ser capaz de detectar todos os tipos de HPV presentes nas células, sendo que outros exames, como a captura híbrida, por exemplo, é capaz de detectar somente tipos de alto grau. Atualmente, sabe-se que com a presença do vírus no seu interior, as células sofrem processos de lise, que liberam o HPV no sangue, facilitando assim o seu diagnóstico por métodos não invasivos e de maior acesso (WOLSCHICK et al., 2007).

O teste de captura híbrida é utilizado para detectar o vírus em uma lesão e é bastante utilizado por ser mais fácil de realizar do que os outros exames de amplificação de DNA. A hibridização *in situ* é mais utilizada para detectar a presença do vírus HPV em fragmentos de tecidos, sendo bastante útil na diferenciação dos diferentes tipos do vírus, de acordo com o seu grau de malignidade. Já o PCR é o exame mais sensível na detecção do DNA do HPV, além de permitir através da identificação do material genômico, se o HPV é de alto ou baixo risco (CARMO; FIORINI, 2007).

Após o diagnóstico, deve ser realizado o tratamento, que se baseia principalmente em técnicas cirúrgicas, radioterapia, uso de antivirais e outros agentes, como interferons. Cada método vai ser utilizado de acordo com o grau da lesão dos pacientes em casos individuais. Hoje em dia, as vacinas estão em destaque, pois podem exercer a função preventiva e também já existem as que desempenham função curativa, fazendo

com que haja a regressão de câncer cervical. Na vacina profilática é utilizada uma proteína do capsídeo do vírus, que induz a produção de anticorpos no indivíduo, evitando a infecção pelo vírus HPV. Já na vacina terapêutica, ocorre a produção de células específicas, que são capazes de agir contra os produtos virais. Nesse caso os antígenos injetados são compostos por proteínas dos vírus de alto risco, responsáveis pelos processos de proliferação e transformação celular, fazendo com que ocorra a regressão de lesões pré-malignas ou até mesmo do câncer mais avançado (WOLSCHICK et al., 2007).

2.3 MARCADORES MOLECULARES PARA O CÂNCER UTERINO

Segundo Anghebem-Oliveira; Merlin (2010) e Weber (2012), marcador é qualquer molécula que possa ser detectada e dosada, assim revelando um processo normal ou patológico no organismo, auxiliando no diagnóstico da doença, na detecção do grau da lesão, no monitoramento da terapêutica, e no prognóstico para o paciente. Um bom marcador para câncer uterino deve ser sensível e específico, sendo capaz de distinguir lesões de alto e baixo grau e também de avaliar o risco de progressão e as chances de regressão.

Entre os marcadores já detectados, se encontra a proteína p53, que em vários casos foi associada com a presença de lesões neoplásicas. Outras moléculas, como o Anticorpo contra a proteína Ki67 (MIB-1), MYC, Heat shock protein 40 (HSP40), Heat shock protein 60 (HSP60) e Heat shock protein 70 (HSP70), também estão relacionadas com o câncer uterino. MIB-1 e MYC são marcadores de proliferação celular, já HSP40, HSP60 e HSP70 são classificados como marcadores de invasão celular.

Entre os vários marcadores, existe uma proteína de supressão tumoral que está sendo bastante estudada como o principal biomarcador para lesões cervicais neoplásicas consideradas de mau prognóstico, que é a p16. Normalmente essa proteína é produzida para parar o ciclo celular quando a célula apresentar algum tipo de alteração e direcioná-la para apoptose, mas em casos de câncer uterino, ela é utilizada para classificar o grau da lesão, já que sua expressão é controlada

por outras proteínas, que deixam de ser produzidas quando o DNA do vírus HPV se integra ao genoma do hospedeiro. Sua expressão aumenta em casos de NIC III e NIC II e em casos de NIC I ou até mesmo de lesões não malignas, esse marcador pode não ser encontrado. É um marcador bastante útil para auxiliar o diagnóstico de lesões neoplásicas, porém ainda não é uma ferramenta que possa ser utilizada para o rastreamento de câncer uterino, devido a sua alta heterogeneidade de expressão (FERRAZ; SANTOS; DISCACCIATI, 2012).

Atualmente, vem sendo desenvolvidos estudos a respeito de um novo marcador, que seria melhor se comparado com a p16. Trata-se do ProEx C, que consiste em conjunto de anticorpos, formados contra a topoisomerase II- α (TOP2A) e contra a proteína minichromosome 2. A TOP2A é uma enzima de DNA e quando sua expressão aumenta, é significativa de lesões de alto grau. Já a MCM2 faz parte da replicação do DNA, aparecendo somente nesses estágios. Sendo assim, evidencia-se que essas proteínas apresentam um aumento de expressão em casos de carcinoma cervical (WEBER, 2012).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a execução do trabalho de revisão bibliográfica, podemos perceber que o câncer cervicouterino é atualmente um problema de saúde pública, que tem sido colocado em evidência, para o esclarecimento das mulheres sobre o diagnóstico precoce, que facilita o tratamento e evita a progressão da doença. No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza o método citopatológico, Papanicolaou, para o rastreamento da doença, por ser de baixo custo e de fácil disponibilização. Com a conscientização das mulheres sobre a importância de se realizar o método de rotina, de três em três anos, após os 25 anos de idade e com as novidades do campo de prevenção e tratamento, o câncer uterino poderá deixar de ser um problema de saúde pública, passando a ser controlado, resultando em uma diminuição na taxa de mortalidade, causada por ele.

REFERÊNCIAS

- ALBRING, L.; BRENTANO, J. E.; VARGAS, V. R. A. O câncer do colo do útero, o Papilomavírus Humano (HPV) e seus fatores de risco e as mulheres indígenas Guarani: estudo de revisão. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 38, n. 2, p. 87-90, 2006.
- ALBUQUERQUE, K. M. et al. Cobertura do teste de Papanicolaou e fatores associados à não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero em Pernambuco, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 2, p. 301-309, 2009.
- ANGHEBEM-OLIVEIRA, M. I.; MERLIN, J. C. A proteína p16 é um novo marcador para progressão neoplásica no colo uterino? **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 42, n. 3, p.181-185, 2010.
- AIVARENGA, G. C. Papilomavírus humano e carcinogênese no colo do útero. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 12, n. 1, p. 28-38, 2000.
- BEZERRA, S. J. S. et al. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 17, n. 2, p. 143-148, 2005.
- BOSCH, F. X. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. **Journal Of Clinical Pathology**, v. 55, p. 244-265, 2002.
- BRENNA, S. M. F. et al. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. **Caderno de Saúde Pública**, v. 17, n. 4, p. 909-914, 2001.
- CARMO, E. F. S.; FIORINI, A. Principais técnicas moleculares para detecção do papilomavírus humano. **Revista de Saúde e Biologia**, v. 2, n. 1, p. 29-31, 2007.
- DERCHAIN, S. F. M.; LONGATTO FILHO, A.; SYRJANEN, K. J. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n. 7, p. 425-433, 2005.
- FERRAZ, L. C.; SANTOS, A. B. R.; DISCACCIATI, M. G.

- Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 30, n. 2, p. 107-111, 2012.
- INCA. Instituto Nacional do Câncer, 2010. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>>. Acesso em: julho 2012.
- INCA – Instituto Nacional do Câncer. 2012. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>>. Acesso em: julho 2012.
- LOPES, F. et al. Prevalência de HIV, papilomavírus humano e sífilis na Penitenciária Feminina da Capital, São Paulo, 1997-1998. **Caderno de Saúde Pública**, v. 17, n. 6, p. 1473-1480, 2001.
- NADAL S. R. et al. Sistematização do Atendimento dos Portadores de Infecção Perianal pelo Papilomavirus Humano (HPV). **Revista Brasileira Coloproctologia**, v. 24, n. 4, p. 322-328, 2004.
- NAKAGAWA, J. T. T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 2, p. 307-311, 2010.
- NAUD, P. et al. História da colposcopia: do invento de Hinselmann aos ensaios clínicos atuais. **Revista Femina**, v. 34, n. 9, p. 597-605, 2006.
- QUEIROZ, D. T.; PESSOA, S. M. F.; SOUSA, R. A. Infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV): incertezas e desafios. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 18, n. 2, p. 190-196, 2005.
- RAMA, C. H. et al. Detecção sorológica de anti-HPV 16 e 18 e sua associação com os achados do Papanicolaou em adolescentes e mulheres jovens. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 1, p. 43-47, 2006.
- RAMA, C. H. et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, n. 1, p. 123-130, 2008.
- ROSA, M. I. et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 953-964, 2009.
- SCHIFFMAN, M., P. E. et al. Human papillomavirus and cervical cancer. **Lancet**, v. 370, n. 9590, p. 890-907, 2007.
- SOUSA, L. B.; PINHEIRO, A. K. B.; BARROSO, M. G. T. Ser mulher portadora do HPV: uma abordagem cultural. **Revista da Escola de Enfermagem**, v. 42, n. 4, p. 737-743, 2008.
- SOUTO, R.; FALHARI, J. P. B.; CRUZ, A. D. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 2, p. 155-160, 2005.
- WALKER, P. et al. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstetrics and Gynecology**, v. 101, n. 1, p. 175-177, 2003.
- WEBER, A. A. P. PROEX C para o diagnóstico de lesões intraintraepiteliais no colo do útero. 2012. 94f. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- WOLSCHICK, N.M. et al. Câncer do colo do útero: tecnologias emergentes no diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 39, n. 2, p. 123-129, 2007.

Recebido em: 21 de agosto de 2013

Aceito em: 06 de março de 2014