



Revista de Epidemiologia e Controle de
Infecção
E-ISSN: 2238-3360
reciunisc@hotmail.com
Universidade de Santa Cruz do Sul
Brasil

Ferreira Rodrigues, Aline; Araujo Sousa, Junior
Papilomavírus humano: prevenção e diagnóstico
Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, vol. 5, núm. 4, octubre-diciembre, 2015,
pp. 197-202
Universidade de Santa Cruz do Sul
Santa Cruz do Sul, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=570463812006>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção



ARTIGO DE REVISÃO

Papilomavírus humano: prevenção e diagnóstico *Human papillomavirus: prevention and diagnosis*

Aline Ferreira Rodrigues¹, Junior Araujo Sousa²

¹Universidade Paulista (Unip), Santos, SP, Brasil.

²Universidade Católica de Santos (Unisantos), Santos, SP, Brasil.

Recebido em: 10/05/2015
Aceito em: 06/08/2015

juniordu@uol.com.br

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A prevenção em doenças sexualmente transmissíveis é importante, principalmente, quando a doença em questão é o Papilomavírus Humano (HPV), que causa grande mortalidade em mulheres pelo mundo. **Conteúdo:** Foi realizada uma revisão da literatura em bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, Lilacs, Scielo, Capes Periódicos na procura de artigos disponibilizados na íntegra em português e inglês publicados entre 1992 e 2015, sendo localizados 411 artigos no total com o uso dos descritores: HPV, prevenção e controle e o diagnóstico, sendo selecionados 35 artigos para o manuscrito. **Conclusão:** Foi observada a importância dos profissionais de saúde no atendimento às pacientes portadoras do HPV, principalmente na conscientização para um tratamento efetivo, assim, interrompendo a cadeia de transmissão da doença, evitando a evolução da doença e consequentemente os óbitos.

DESCRITORES

*Diagnóstico;
Papillomaviridae;
Prevenção & Controle.*

ABSTRACT

Background and Objectives: The prevention of sexually-transmitted diseases is important, especially when the disease in question is the Human Papillomavirus (HPV), which causes high mortality in women worldwide. **Content:** A literature review was carried out in databases of the Virtual Library of Health, Lilacs, SciELO, Capes Journals, in search for full articles available in Portuguese and English, published between 1992 and 2015; a total of 411 articles were found using the following descriptors: HPV, prevention and control and diagnosis, and 35 articles were selected for the review. **Conclusion:** The importance of health professionals when caring for patients that are HPV carriers was observed, especially regarding the importance of an effective treatment, thus interrupting the chain of disease transmission, preventing disease progression and, consequently, death.

KEYWORDS

*Diagnosis;
Papillomaviridae;
Prevention & Control.*



INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus do Papiloma Humano (HPV) se caracteriza como uma doença sexualmente transmissível com alta prevalência no mundo, desta forma é importante abordar o contexto epidemiológico com ações voltadas a prevenção, diagnóstico e tratamento, já que tem a associação clínica com as verrugas cutâneas e venéreas, câncer do colo do útero, condilomas acuminados ou planos.^{1,2}

Basicamente, os vírus HPV-16 e HPV-18 apresentam maior risco de provocar infecções, já que se integram no DNA do hospedeiro, em comparativo com os outros tipos de HPV de baixo risco, contudo os tipos 16 e 18 são os mais associados com o câncer em nível mundial, por isso, as vacinas são uma opção viável e preventiva para pessoas que ainda não tiveram relação sexual.³⁻⁵

Em relação às mulheres, o epitélio do colo do útero é menos resistente do que pênis do homem e durante o ato sexual, podem acontecer lesões no epitélio vaginal, gerando uma vulnerabilidade à infecção por HPV, devido o mesmo necessitar do contato direto com os ferimentos. No Brasil espera-se o aparecimento de 17.540 novos casos de HPV, sendo 780 localizados no estado do Maranhão.⁵⁻⁷

Contudo, existem fatores de risco na pré-disposição à patologia, que estão associadas com o tabagismo, a multiplicidade de parceiros sexuais, o uso de contraceptivos orais, iniciação sexual precoce e o câncer de orofaringe recebe uma menção especial, já que aumenta em três vezes as chances de lesões orais pré-cancerosas

e cinco vezes em câncer de orofaringe em comparação a mucosa oral normal.⁷⁻⁹

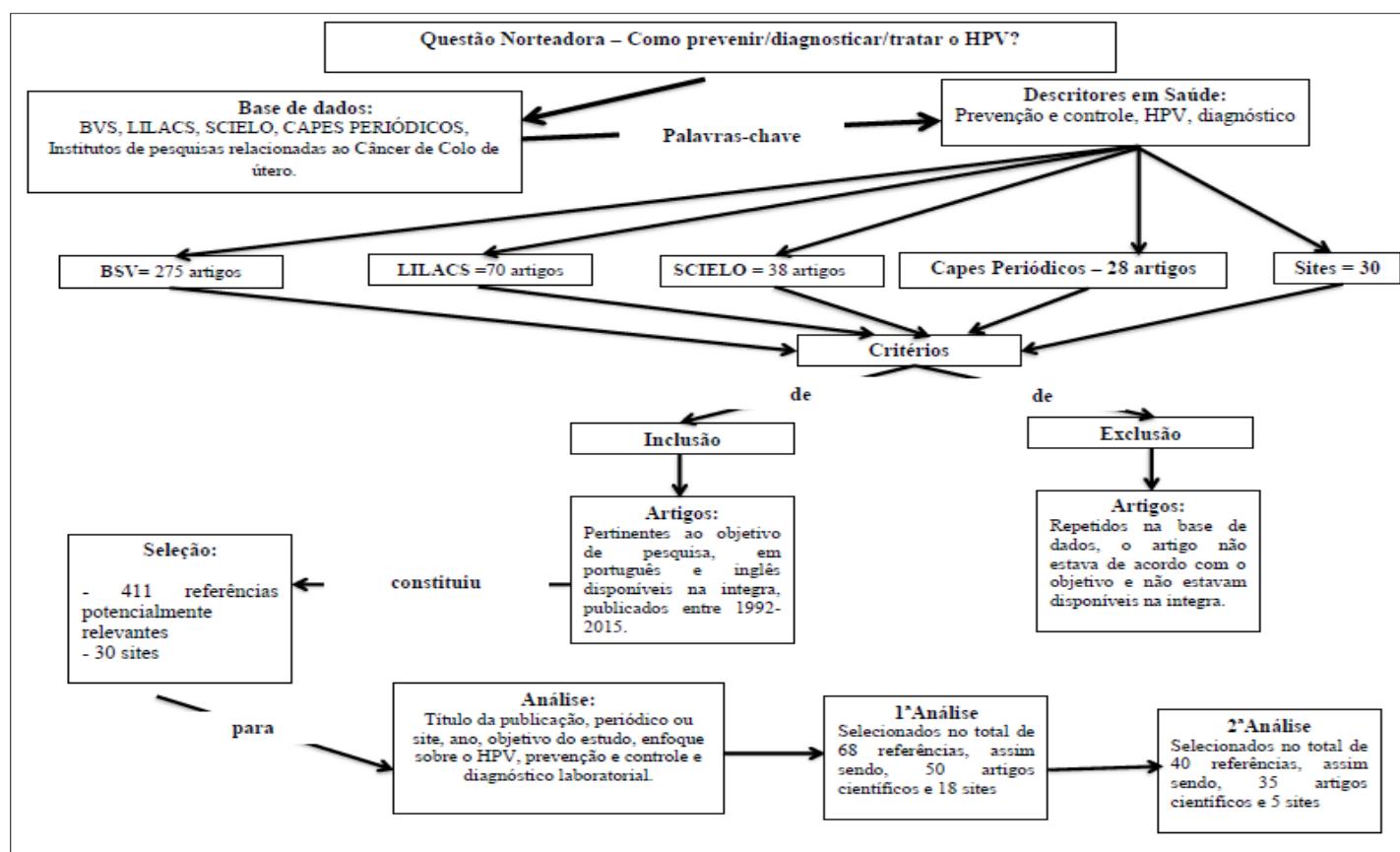
O objetivo deste estudo é conceituar a genômica do HPV, enfatizando o processo de infecção no organismo, além de abranger os métodos de prevenção e controle da mesma, transmissão, diagnóstico clínico laboratorial e tratamento.

MÉTODOS

Para esse estudo a estratégia utilizada foi de uma revisão da literatura. Conforme esquematizado no Quadro 1, a seleção de informações foi realizada nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) nas bases da LILACS, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) e na Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES PERIÓDICOS) contemplando os artigos científicos e sites de Institutos de pesquisa relacionados ao câncer de colo de útero.

Em seguida foram utilizados critérios para selecionar os artigos e sites, sendo selecionados aqueles que estavam disponíveis na íntegra na língua portuguesa e inglesa, que estivessem relacionados com a prevenção e controle, além do processo saúde-doença do HPV, entre 1992 e 2015.

Como resultados foi elaborado a epidemiologia no Brasil, organização genômica do vírus, transmissão, prevenção, diagnóstico e tipos de tratamentos contra essa patologia.



Quadro 1. Fluxograma da seleção dos artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Brasil a incidência e a mortalidade por neoplasia do colo do útero são elevadas chegando em 530 mil novos casos por ano, além dos 265 mil óbitos, essa alta mortalidade poder ser associada à baixa cobertura do exame citopatológico e a qualidade do mesmo, diagnóstico ginecológico tardio, além das limitações do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO).¹⁰⁻¹²

De acordo com as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a maior incidência é na região Norte, com 23,57/100 mil mulheres, seguidas das regiões Centro-Oeste com 22,19/100 mil, Nordeste com 18,79/100 mil, Sudeste com 10,15/100 mil e Sul com 15,87/100 mil de casos reportados de câncer de colo do útero.¹³

Organização genômica do HPV

O papiloma vírus humano é membro da família Papillomaviridae, gênero *Papillomavirus*, apresentando uma fita dupla circular de DNA, com aproximadamente 8 mil pares de bases, com diâmetro de aproximadamente 55 nanômetros (nm), não envelopado, envolvido por capsídeo icosaédrico de 9 kD, ocorrendo a replicação viral no núcleo das células epiteliais da camada basal e parabasal, locais onde apenas os genes precoces são transcritos.^{14,15}

O genoma do HPV pode ser dividido em uma região controladora longa, denominada *Long Control Region* (LCR), que totaliza cerca de 10%, destes e uma outra região onde se localizam os genes de transcrição precoce (E) e Tardia (L), adicionando que a região precoce E (*Early*) codifica os genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7, necessários para a replicação viral e a transformação celular.^{3,15}

A organização genética que codifica as proteínas virais no HPV é definida pelo alinhamento das duas regiões codificantes, separadas por um segmento regulatório não codificante no DNA viral.³

Os genes E são normalmente expressos imediatamente, após a infecção e codificam as proteínas envolvidas na indução e regulação da síntese do DNA viral, sendo subdivididos em E1 até E7.¹⁶

Os genes E no HPV

A região codificadora do gene E1 leva à produção de uma fosfoproteína de 68kD com atividade helicásica e ATPásica intrínseca além de possuir alta afinidade pelo DNA e a proteína E1, em conjunto com a proteína E2, forma o complexo E1-E2 sendo esse de extrema importância nos mecanismos de replicação viral e controle da transcrição.^{10,17,18}

Já os genes E6 e E7, também conhecidos como oncogênese (genes que são associados ao surgimento de tumores benignos ou malignos), estimulam a função do p53 e do pRb ativo (*retinoblastoma protein*), assim, a proteína p53, sem mutação tem efeito inibitório na proliferação e na transformação celular, mantendo as células em repouso na fase G1 do ciclo celular, porém, quando a proteína p53 sofre mutações, ocorre o aparecimento de carcinomas de colôn.^{3,19}

A atuação dos genes E6 e E7 ainda precisam im-

pulsionar o pRb ativo, que impede o crescimento celular excessivo, devido regular a passagem das células da fase G1 até a fase S, sem essa interação as células se proliferariam, sem controle, enquanto que o gene E2 controla a transcrição dos outros genes.^{3,10,19}

O gene E4 está mais ligado na diferenciação terminal dos queratinócitos, já que a interação entre a proteína E4 e as citoqueratinas resulta na formação do halo de coilocitose, ou seja, resulta na formação de células com núcleos picnóticos, contornados por extensos halos claros com volume geralmente superior ao citoplasma, visto em lâminas sob microscopia óptica, sendo sinal de infecção por HPV.^{10,16,20}

Oncoproteína E5, E6 e E7 e a proteína p53

A E5 do BPV-1 (*bovine papillomavirus type 1*) é uma proteína que possui 44 aminoácidos, é integralmente associada a membranas intracelulares e é composta por 2 domínios: um segmento hidrofóbico localizado na porção amino-terminal, responsável pela localização das frações membranais; o domínio hidrofílico, localizado na região C-terminal.²¹

O gene E6 age juntamente com o gene E7, na tarefa de induzir a mudança celular, caracteriza de imortalização e no processo de infecção pelo HPV, o gene E6 é um dos primeiros a ser expresso. Essas proteínas não possuem uma ligação direta, pois se utilizam de interações para desempenhar suas funções.^{17,18,22}

Já a proteína p53 e pRb responsáveis pela função de gene supressores de tumor, sofrem interferência das oncoproteínas (E6 e E7), que nas lesões malignas, se integram no genoma da célula hospedeira, formando uma ligação estável e perdendo a capacidade de se replicar de maneira autônoma.^{23,24}

Transmissão

A transmissão pode ser feita por qualquer indivíduo que tenha lesão causada pelo HPV, podendo este ser por contato direto com a pele infectada e por microcortes, microtraumas comuns em qualquer relação sexual, sendo que algumas lesões podem aparecer nas regiões genitais, ânus, boca, orofaringe (fase sintomática da doença). Podendo desta forma ser transmitido durante o parto, devido contato da região genital, ressalta-se que algumas mulheres infectadas por HPV, não possuem sintomas (assintomática), o que dificulta o diagnóstico precoce, que evita ou retarda a progressão para o câncer invasivo, que pode ocorrer em qualquer idade.^{6,11,25}

Em relação ao HPV de alto risco, que se integra no núcleo celular, se mantendo forma de episomo, o mesmo amplia o genoma viral em milhões de cópias por célula, independente do genoma da célula hospedeira, assim, gradativamente evolui para um câncer de colo de útero, em contrapartida, as infecções por HPV de baixo risco, a paciente desenvolve condilomas e verrugas, acrescentando que as infecções em locais não genitais, incluindo a boca, orofaringe são raras, porém ocorre mais em crianças, caracterizando um modo não sexual de transmissão.^{26,27}

Prevenção

O método de prevenção do HPV consiste principalmente no uso de preservativo nas relações sexuais, tanto a feminina como a masculina e da realização do exame de Papanicolaou, conhecido também como Preventivo do Câncer de Colo de Útero, considerado o procedimento de maior sucesso no controle de câncer cervical, sendo observada uma redução de 70% nos casos clínicos.^{20,28}

Atualmente, a vacina do HPV é fornecida para adolescentes de 9 a 13 anos, devido ao sistema imunológico nessa idade apresentar melhor resposta imunológica às vacinas e as mesmas ainda não terem tido relação sexual, fator que contribui para a imunização, assim, a vacina distribuída no SUS em três doses contra os tipos 6 e 11, que causam verrugas genitais benignas e 16 e 18 que causam o câncer de colo uterino, desta forma é caracterizada como uma vacina quadrivalente, sendo cada dose de 0,5 mL contém aproximadamente 20 µg de proteína L1 do HPV 6, 40 mcg de proteína L1 do HPV 11, 40 µ de proteína L1 do HPV 16 e 20 µg de proteína L1 do HPV 18.²⁹

O exame de Papanicolaou

O exame de Papanicolaou no Brasil serve para o rastreamento do câncer de colo do útero nas mulheres, sendo gratuito pelo SUS, em toda rede pública de saúde e coberto pelo sistema desde a coleta até o diagnóstico final, mas necessitando que a paciente siga todo um protocolo exigido para o exame para garantir o resultado correto, se destacando à mulher não ter relações sexuais, como o uso de medicamento vaginal nas últimas 48 horas, entre outros.³⁰

O exame procura as alterações celulares do material colhido na parte externa do colo (ectocérvice), a parte interna do colo (endocérvice) e o fundo do saco posterior da vagina, portanto desde a coleta até o resultado é realizado por profissionais de saúde capacitados, que seguem normas brasileiras de laudos citológicos que são encaminhados ao SISCOLO, em migração para o SISCAN - Sistema de Informação do Câncer, que se trata de um requerimento com alto rigor de informações do HPV e da paciente.³¹

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

O exame de colposcopia consiste na visualização da vagina e do colo do útero de 10 a 40 vezes do tamanho normal, sendo necessária também a biópsia do local (retirada de um pequeno pedaço de material para análise), ressalta-se que o procedimento não é realizado na presença de lesões na vagina ou na vulva, por serem diagnosticados por infecção viral, assim, somente lesões no colo do útero são encaminhados.^{23,32,33}

Em seguida, o teste de hibridização é considerado o mais sensível para detecção do HPV, assim, o teste consiste no reconhecimento das sequências específicas de DNA ou RNA, utilizando-se sequência complementar de ácidos nucléicos (sonda) marcada radioativa ou qui-

micamente, consequente, o número de citologias falso-negativas diminui.³³⁻³⁵

Enquanto, que a técnica de *Southern Blot* consiste na transferência de DNA desnaturado de um gel de agarose para uma membrana (em geral de níquel ou material semelhante), onde ele poderá ser analisado com o uso de uma sonda de DNA ou de RNA, considerado como o "padrão ouro" na detecção do HPV, porém a sua execução rotineira é laboriosa.^{26,35}

O teste de PCR consiste em fazer várias cópias de DNA ou RNA, possibilitando uma análise genética, mesmo com pouquíssimo material disponível, além do mais o teste possui grande sensibilidade, contudo, o teste deve ser associado com a citologia oncológica para reduzir os erros nos diagnósticos citológicos.^{30,32,36} O teste de captura híbrida consiste em amplificar o sinal dos híbridos formados, os quais são detectados por reação enzima-substrato, e sua leitura é feita por quimioluminescência. Possui 18 sondas virais e pode detectar dois grupos distintos: grupo A, de baixo risco (6, 11, 42, 43, 44), e grupo B, de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68). Sua sensibilidade é de 0,1 cópia de agente por célula.³⁰ Caso existam partículas virais, os híbridos formados entre o DNA viral e as sondas específicas são capturados na parede do tubo de reação, já as sondas não ligadas são lavadas e a detecção da reação é feita através de adição de substrato quimioluminescente da fosfatase alcalina, nisso a emissão de luz é lida por luminômetro sendo a intensidade da luz proporcional à quantidade de HPV na amostra, colhido por escova e biópsias não incluídas em parafina.^{26,30}

E por último, o teste de hibridização *in situ* constitui técnica que permite a detecção viral, pela localização de ácidos nucleicos dentro das células, estejam estas nas células ou em preparados citológicos representativos, por meio de pareamento complementar de sondas específicas para o HPV, permitindo inclusive de detectar o estado físico do vírus, se episomal ou incorporado no genoma da célula hospedeira.^{10,30,31}

Tratamento

O tratamento consiste em destruir as lesões causadas pelo vírus, na escolha do método de tratamento devem-se levar em conta alguns fatores: idade, local, extensões das lesões, risco oncogênico, sintomas e estado de ânimo da paciente.³²

Entre as medicações utilizadas, o uso da podofilotoxina consiste na inibição da mitose na fase G2, devido a podofilotoxina se ligar a tubulina impedindo a polimerização em microtúbulos, atualmente, o medicamento é vendido em cremes para ser aplicados somente sobre as lesões verrugosas externas.³⁰

E ainda a bleomicina tem sua importância, por ser um antineoplásico (antibiótico antineoplásico), que se liga no DNA provocando fragmentações, já que impede a incorporação da timidina, sendo indicado para tratamento de várias neoplasias e verrugas virais, com dose de manutenção de 1 mg por dia ou 5 mg por semana e a dose inicial de 0,25 a 0,5 mg por kg de peso corporal, 1 ou 2 vezes por semana.³²⁻³⁴

Profilaxia

Existem disponíveis no mercado vacinas do tipo profiláctica que estimula a resposta humoral baseada no contato com “virus-like particles” (VLP), contendo duas proteínas L1 e L2, quando expressas geram os VLP, assim, os anticorpos induzidos pela vacina são liberados na mucosa genital, impedindo o quadro infeccioso precocemente, por isso, a campanha do Ministério da Saúde Brasileira na imunização de meninas de 9 até 13 anos, já que na adolescência há maior produção de anticorpos e não foram expostas ao vírus.^{25,29}

Destaca-se nessa categoria as vacinas Cervarix™ (vacina bivalente contra os subtipos 16 e 18) e Gardasil™ (vacina quadrivalente contra os subtipos 6/11/16/18), ressalta-se que o Ministério da Saúde utiliza a vacina quadrivalente na imunização.^{25,37}

Já a vacina terapêutica é produzida a partir de outras proteínas que têm sido propostas como抗ígenos vacinais, principalmente E6 e E7. Estas proteínas estão envolvidas no descontrole da proliferação e transformação celulares, induzindo a resposta celular do sistema imune.²⁵

Sendo assim, as vacinas profiláticas protegem as mulheres ainda não infectadas contra os vírus de maior potencial oncogênico, enquanto que aquelas infectadas antes da vacinação ou infectadas com outros tipos virais não incluídos na vacina ainda irão requerer diagnóstico e tratamento de lesões pré-neoplásicas.³⁸

Esclarece Stanley,³⁹ que vacinas contra o HPV irão reduzir, mas não eliminar, o risco de câncer cervical, e programas de rastreio e intervenções secundárias serão necessárias nas populações.

CONCLUSÃO

Este estudo apresentou a literatura sobre o vírus do Papiloma Humano (HPV), desde a prevenção e controle dessa doença até o seu respectivo diagnóstico e tratamento.

O diagnóstico é importante para impedir o ciclo de evolução da infecção do HPV, mesmo diante do sistema de rastreamento para a patologia, ainda a incidência é altíssima, conforme já descrito, durante o artigo, por isso a detecção precoce potencializa a cura, evitando o desenvolvimento de novos casos de câncer de colo uterino.

Os testes são realizados por profissionais de saúde capacitados para realizar essa função, tais como os Médicos Citologistas, Biomédicos habilitados em Citologia Oncótica, além de outros profissionais habilitados, proporcionando um resultado clínico com extrema competência profissional.^{30,40}

Por fim, a conscientização da pessoa portadora do HPV é essencial para o rápido diagnóstico e a ação terapêutica no sentido de controlar e prevenir o aparecimento de novos casos na saúde pública.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento financeiro à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa cedida ao segundo autor no programa *Stricto*

Sensu em Saúde Coletiva na Universidade Católica de Santos – UNISANTOS.

REFERÊNCIAS

1. Bergeron C, Barrasso R, Beaudenon S, et al. Human papillomavirus associated with cervical intraepithelial neoplasia: great diversity and distinct distribution in low grade and high grade lesions. *Am J Surg Pathol* 1992;16(7):641-649.
2. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *Jama* 2007; 297(8):813-819. doi: 10.1001/jama.297.8.813.
3. Scudellari M. HPV: Sex, cancer and a virus. *Nature* 2013;503 (7476):330-332. doi: 10.1038/503330a.
4. Crow JM. HPV: The global burden. *Nature* 2012;488(7413):S2-S3. doi: 10.1038/488S2a.
5. Campisi G, Giovannelli L. Controversies surrounding human papiloma vírus infection, head and neck vs oral cancer, implications for prophylaxis and treatment. *Head Neck Oncol* 2009;30(1):8. doi: 10.1186/1758-3284-1-8.
6. Gostin LO. Mandatory HPV Vaccination and Political Debate. *Jama* 2011;306(15):1699-1700. doi: 10.1001/jama.2011.1525.
7. Saini R. High-risk human papillomavirus in the oral cavity of women with cervical cancer, and their children. *Virology Journal* 2010;7:131. doi: 10.1186/1743-422X-7-131.
8. Silva DSM, Silva AMN, Brito LMO, et al. Rastreamento do câncer do colo do útero no Estado do Maranhão, Brasil. *Ciênc saúde coletiva* 2014;19(4):1163-1170. doi: 10.1590/1413-81232014194.00372013.
9. Houten VM. Biological evidence that human papillomaviruses are etiologically involved in a subgroup of head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2001;93(2):232-235. doi: 10.1002/ijc.1313.
10. Kenne E, Gassen M, Santos CED, et al. Diagnóstico molecular de HPV em amostras cérvico-vaginais de mulheres que realizam o Papanicolaou. *Cinergis* 2014;15(4):201-206. doi: 10.17058/cinergis.v15i4.5517.
11. Pereira CM, Melo LG, Correa MM, et al. Oral HPV infection in a bone marrow transplantation patient: a case report with atypical clinical presentation and unexpected outcome. *Braz J Infect Dis [online]* 2010;14(1):89-91. doi: 10.1590/S1413-86702010000100018.
12. Batista RPB, Mastroeni MF. Fatores associados à baixa adesão ao exame colpocitológico em mães adolescentes. *Acta paul enferm* 2012;25(6):879-888. doi: 10.1590/S0103-21002012000600009.
13. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2014. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. [Acesso em 15 de Março de 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
14. Bernard HU, Chan SY, Manos MM, et al. Identification and assessment ok know and novel human papillomaviruses by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment lenght polymorphisms, nucleotide sequence and phylogenetic algorithms. *J Infect Dis* 1994;170(5):1077-1085. doi: 10.1093/infdis/170.5.1077.
15. Hennessey PT. Human papillomavirus and head neck squamous

- cell-carcinoma: recent evidence and clinical implications. *J Dent Res* 2009;88(4):300-306. doi: 10.1177/0022034509333371.
16. Tristão W, Ribeiro RMP, Oliveira CAD, et al. Estudo epidemiológico do HPV na mucosa oral por meio de PCR. *Braz. J. Otorhinolaryngol* 2012;78(4):66-70. doi: 10.1590/S1808-86942012000400013.
17. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(1):1-17. doi: 10.1128/CMR.16.1.1-17.2003.
18. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005;3(1): S7-S15. doi: 10.1016/j.jcv.2004.12.006.
19. Junior UR, Ribeiro AVS. p53 na prática clínica: sim ou não?. *Arq Gastroenterol*. [Internet] 2006;43(1):6-7. doi: 10.1590/S0004-28032006000100004.
20. Xavier SD, Filho IB, Lancellotti, et al. Prevalência de achados sugestivos de papilomávirus humano (HPV) em biópsias de carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe: estudo preliminar. *Rev Bras Otorrinolaringol* [Internet] 2005;71(4):510-519. doi: 10.1590/S0034-72992005000400019.
21. Straight SW, Hinkle PM, Jewers RJ, et al. The E5 oncoprotein of human papillomavirus type 16 transforms fibroblasts and effects the downregulation of the epidermal growth factor receptor in keratinocytes. *J Virol* 1993;67(8):4521-4532. doi: 0022-538X/93/084521-12\$02.00/0.
22. Liu Y, Jason J, Qingshen Gao, et al. Multiple functions of human papillomavirus type 16 E6 contribute to the immortalization of mammary epithelial cells. *J Virol* 1998;73(9):7297-7307. doi: 0022-538X/98/\$04.00+0.
23. Luz NN, Lustosa IR, Machado KDC, et al. Acadêmicos, a percepção sobre o papilomávirus humano e sua relação com o câncer cervical. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde* 2014;35(2):91-102. doi: 10.5433/1679-0367.2014v35n2p91.
24. Hausen Z. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):690-698. doi: 10.1093/jnci/92.9.690.
25. Zardo GP, Farah FP, Mendes FG, et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Ciênc. saúde coletiva* [online] 2014;19(9):3799-3808. doi: 10.1590/1413-81232014199.01532013.
26. Nakagawa JTT, Schirmer J, Barbieri M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. *Rev bras enferm* [online] 2010;63(2):307-311. doi: 10.1590/S0034-71672010000200021.
27. Doobar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(5):525-541. doi: 10.1042/CS20050369.
28. Bosch X, Harper D. Prevention Strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynec Oncol* 2006;103(1):21-24. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.07.019.
29. Ministério da Saúde (BR). Vacina do HPV. [Acesso em 29 de abril de 2015]. Disponível em <http://portalarquivos.saude.gov.br/campanhas/hpv>.
30. Rodrigues AF. Papilomávirus humano e métodos de prevenção e diagnóstico. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Santos (SP): Universidade Paulista – UNIP, Santos, 2011.
31. Santos R. Câncer do colo de útero. [Acesso em 15 de março de 2015]. Disponível em <http://www.prevencaodecancer.com.br/cancer-do-colo-do-uterio.html>.
32. Schneider A, Petry U, Erdemoglu E, et al. HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer. *Elsevier* 2014;383(9925):1294-1295. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60644-9.
33. Soni P, Khandelwal K, Aara N, et al. Efficacy of Intralesional Bleomycin in Palmo-plantar and Periungual Warts. *J Cutan Aesthet Surg* 2011;4(3):188-191. doi: 10.4103/0974-2077.91250.
34. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Women's Health* 2015;7:305-313. doi: 10.2147/IJWH.S68979.
35. Herrington C, Coates P, Duprex W. Viruses and disease: emerging concepts for prevention, diagnosis and treatment. *J Pathol* 2015;235(2):149-152. doi: 10.1002/path.4476.
36. Bagarelli LB, Oliani AH. Tipagem e estado físico de papilomávirus humano por hibridização in situ em lesões intra-epiteliais do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet* [online] 2004;26(1):59-64. doi: 10.1590/S0100-72032004000100009.
37. Arellano JD, Echezuria L. VPH. *Arch Venez Puer Ped* [online] 2011;74(4):159-162.
38. Derchain SFM, Sarian LOZ. Vacinas profiláticas para o HPV. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet] 2007;29(6):281-284. doi: 10.1590/S0100-72032007000600001.
39. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines. *J Clin Pathol* 2007;60(9): 961-965. doi: 10.1136/jcp.2006.040568.
40. Sousa JA, Prado JTC, Francischini CW. Funções do Biomédico inserido na Biotecnologia. São Paulo. *J Health Sci Inst* 2010; 28(3):229-234.