

## INFECÇÃO POR PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV): ASPECTOS GERAIS

Luiz Olivero Junior<sup>1</sup>

Eloize Fernanda Olivero<sup>2</sup>

Emillyn Ferreira Bastos<sup>3</sup>

André Tomaz Terra Júnior<sup>4</sup>

### RESUMO

Em meados da década de 80, as infecções genitais causadas pelo Papilomavírus Humano (HPV) começaram a chamar atenção de cientistas e pesquisadores, devido ao elevado número de casos, bem como, a associação deste agente viral ao câncer do colo de útero. O objetivo deste trabalho foi descrever através de revisão de literatura as principais características das infecções cervicais por HPV e os principais métodos diagnósticos. O diagnóstico inclui o exame de Papanicolauo, técnicas de biologia molecular como *Southern blot*, *dot blot*, hibridação *in situ* ou com fluorescência, além de captura híbrida e Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). O exame de Papanicolauo é um método simples e barato para identificar infecções por HPV e neoplasias, que associado aos demais exames biomoleculares, de forma complementar, se mostram eficazes no diagnóstico precoce dessas patologias, fator importante para controle, tratamento e cura. Os demais métodos diagnósticos também são importantes como formas complementares de diagnóstico, uma vez que possibilitam a identificação precisa do tipo viral, conferindo assim, a possibilidade de intervenção correta e eficaz pelo profissional de saúde.

**Palavras-chave:** Papilomavírus humano (HPV), neoplasia, biologia molecular, diagnóstico, Papanicolauo.

---

<sup>1</sup>Discente do curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA), Ariquemes – RO.

<sup>2</sup>Farmacêutica formada pela Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA), Especialista em Perícia criminal e ciências forenses-CIAP e Especialista em Saude Publica-UNOPAR

<sup>3</sup>Discente do curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA), Ariquemes – RO.

<sup>4</sup>Farmacêutico Industrial / Medicamentos, Mestre em Oncologia Clínica, Terapia Celular e Células Tronco pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP -USP, Docente do Curso de Graduação em Farmácia da FAEMA.

## INFECTION HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV ) : GENERAL ASPECTS

### ABSTRACT

In the mid-80s, genital infections caused by Human Papillomavirus (HPV) began to draw attention of scientists and researchers, due to the high number of cases as well, the association of this viral agent to cancer of the cervix. The aim of this study was to describe through literature review the main features of cervical HPV infections and the main diagnostic methods. The diagnosis include examination Papanicolauo, molecular biology techniques such as Southern blot, dot blot, in situ hybridization or fluorescence, and hybrid capture and Polymerase Chain Reaction (PCR). The

examination Papanicolauo is a simple and inexpensive method to identify HPV infections and neoplasms, which associated with other biomolecular tests, complementarily, are effective in the early diagnosis of these diseases, an important factor for control, treatment and cure. Other diagnostic methods are also important as complementary forms of diagnosis, since they enable precise identification of the viral type, thus giving the possibility to correct and effective intervention by the health professional.

Keywords: human papillomavirus (HPV), cancer, molecular biology, diagnosis, Papanicolauo.

## 1. INTRODUÇÃO

Embora estas infecções sejam relatadas desde a antiguidade, o elevado número de infecções genitais causadas pelo Papilomavírus Humano (HPV) começou chamar a atenção de cientistas e pesquisadores, principalmente durante a década de 80, devido ao elevado número de casos novos que surgiam gradativamente <sup>(1)</sup>.

Os papilomavírus (PV) pertencem à família *Papillomaviridae* e infectam muitas espécies de vertebrados, sendo altamente espécie-específicos e similares na estrutura física e organizacional <sup>(2)</sup>. O vírus tem formato icosaédrico, não envelopados, composto de ácido desoxirribonucleico (DNA) circular de uma fita dupla que contém de seis a oito genes, característica esta que lhe permite se expressar precocemente <sup>(3)</sup>.

A forma mais comum de transmissão são as vias sexuais, afetando pessoas de ambos os sexos <sup>(4)</sup>. Sendo a doença sexualmente transmissível (DST) mais comum entre as mulheres, com manifestação assintomática na maioria dos casos <sup>(5)</sup>.

O ciclo de vida do vírus tem início quando este adentra as células basais ou parabasais do epitélio cervical metaplásico, que ocorre principalmente na presença de microlesões ou traumatismos na mucosa e na pele. Uma vez infectada, e ao ponto que começa a se dividir a célula se dirige a superfície, disseminando o DNA viral <sup>(6)</sup>.

O HPV é considerado um fator de risco para neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) e câncer cervical, contudo, sabe-se que nem todos os tipos HPV possuem potencial oncogênico, uma vez que, na maioria dos casos de cânceres cervicais, aproximadamente 99,7 %, foi constatada a presença dos tipos virais 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 55 e 68, os quais são considerados como de alto risco oncogênico <sup>(7)</sup>. Enquanto, os tipos 61, 81 e 84 são menos frequentes, e constituem um grupo de menor risco oncogênico <sup>(8)</sup>.

Após a inserção de métodos de rastreamento e detecção serem incluídos nos programas de saúde, houve a diminuição da incidência dos casos de neoplasias associadas ao HPV <sup>(1)</sup>.

A detecção do DNA viral no interior das células concomitante a histopatologia das lesões são formas eficientes para o diagnóstico <sup>(9)</sup>.

O principal método histopatológico utilizado é o exame Papanicolau, o qual se baseia na observação e interpretação das alterações morfoestruturais das células <sup>(10)</sup>. É método acessível e rápido <sup>(11)</sup>, no entanto, apresenta uma elevada probabilidade de resultados que indicam um falso-negativo, os quais estão relacionados a diversos fatores intrínsecos e extrínsecos, como por exemplo, a coleta inadequada da amostra <sup>(12)</sup>.

Técnicas de biologia molecular tem se mostrado eficientes para a detecção do HPV, e estão frequentemente sendo utilizadas <sup>(13)</sup>. Como exemplo pode-se citar as técnicas de hibridização como *Southern blot*, *Dot blot*, *Reverse blot*, Hibridização *in situ*, captura híbrida não radiotativa e a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) <sup>(14)</sup>.

Assim, se faz necessário conhecer as principais características desta infecção, a fim de possibilitar a adoção das corretas condutas durante o exercício profissional frente a esse importante problema de saúde pública, de forma que possibilite a diminuição da incidência de casos de câncer de colo de útero, o qual está diretamente ligado as infecções por HPV, que podem ser evitados quando detectados precocemente.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

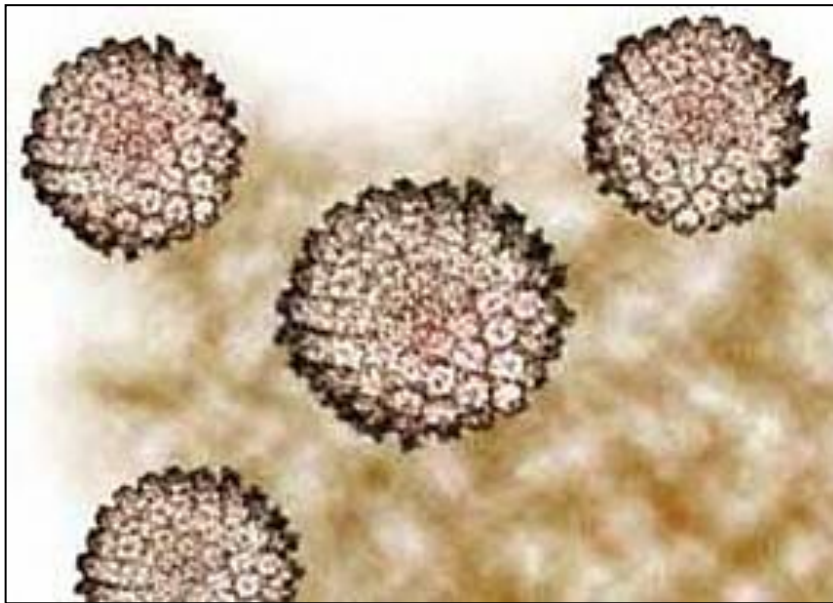
A metodologia empregada foi do tipo revisão de literatura, de caráter exploratório e relativo. A estratégia de pesquisa se deu por meio de artigos científicos recuperados de bases de dados *on line*, como: *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), bem como teses e monografias. Os descritores utilizados na pesquisa foram: Papilomavírus humano, câncer do colo do útero, técnicas de biologia molecular, Reação em Cadeia da Polimerase, Neoplasia intraepitelial Cervical.

## 3. REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 PAPILOMA VÍRUS HUMANOS (HPV)

#### 3.1.1 CLASSIFICAÇÃO E MORFOLOGIA

O Papilomavírus Humano (Figura 1) trata-se de um vírus que pertence à família *Papillomaviridae*, com 55 nm de tamanho, sem envelope e com material genético composto de ácido desoxirribonucleico (DNA) circular de fita dupla, com cerca de 8.000 pares de bases nucleotídicas<sup>(15)</sup>, associados a proteínas histonas celulares H2a, H2b, H3 e H4, formando um complexo semelhante ao da cromatina<sup>(16)</sup>.



**Figura 1** – Micrografia eletrônica mostrando partículas de HPV

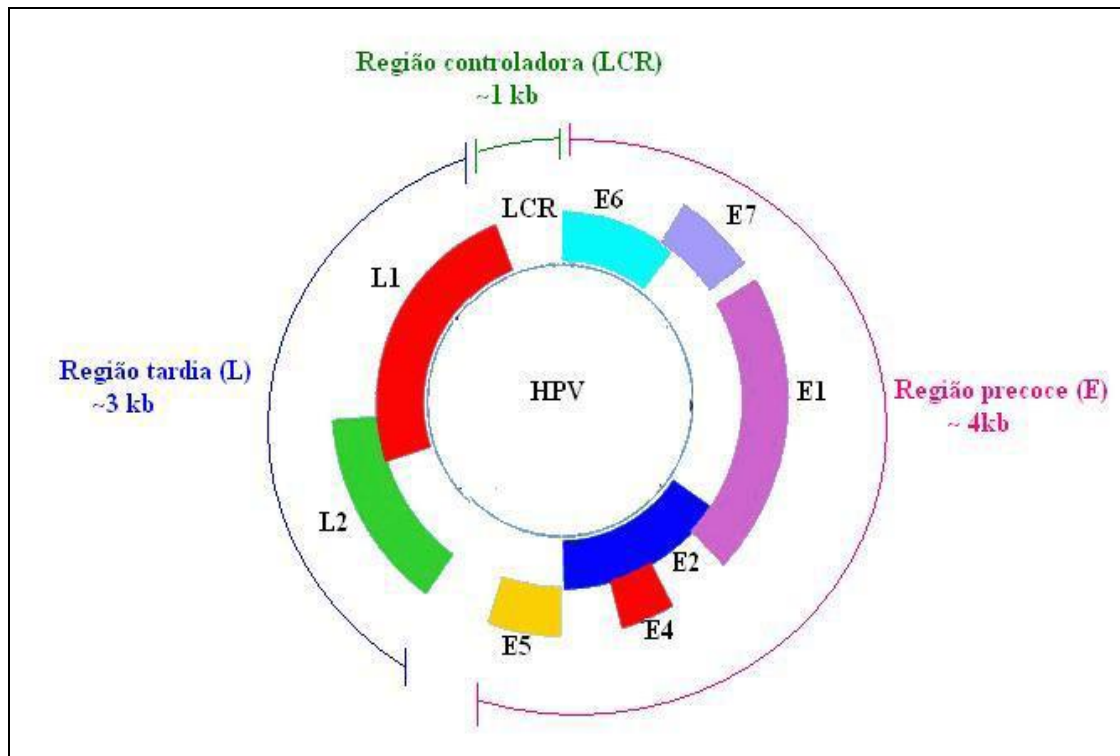
Ao analisar a ordem do genoma viral foi possível determinar uma classificação, na qual se tem como base os componentes genômicos, utilizando a nomenclatura tradicional como tipo, subtipo e variante. Nesta classificação é utilizada a região mais conservada do genoma viral, ou seja, a do gene L1, onde as variações em tais sequências, permitem a realização da distinção entre os tipos<sup>(17)</sup>.

De acordo com o *International Committee on Taxonomy of Viruses*, atualmente mais de 100 genótipos do HPV já foram isolados e tiveram seu DNA seqüenciado, onde o papilomavírus humano e animal compõem 16 gêneros<sup>(18)</sup>.

### 3.1.2 ORGANIZAÇÃO GENOMICA DO HPV

O genoma é dividido em regiões gênicas (Figura 2) denominadas sequências abertas de leitura (ORF), do inglês *open reading frames*, que estão situadas na mesma fita de DNA, podendo ser

funcionalmente separadas em três regiões principais. A primeira é uma região regulatória, de 400 a 1.000 pares de bases, que é conhecida pelas denominações *long control region* (LCR) ou *upper regulatory region* (URR), situada entre os genes L1 e E6. É nesta região pouco íntegra que estão localizados os genes que regulam e dão início a replicação do vírus. A segunda região é denominada de região precoce ou “E” (*early*), formada pelos ORF E1, E2, E4, E5, E6 e E7, que estão ligados aos processos de replicação viral, controle da transcrição e na oncogênese. E por último, a terceira região chamada tardia ou “L” (*late*), que é responsável por codificar as proteínas L1 e L2 do capsídeo viral (19).



**Figura 2 – Organização genômica do HPV**

E1	Replicação do DNA, atividade DNA helicase dependente de ATP
E2	Regulação da transcrição e auxílio na replicação do DNA
E3	Não está elucidado
E4	Proteína citoplasmática abundante em verrugas Destruição dos filamentos de queratina
E5	Transformação. Impede a regulação negativa dos receptores ativados
E6	Transformação. Degradação da p53 e ativação transcricional da telomerase celular

**Quadro 1** – Proteínas codificadas pelas ORF dos Papilomavírus e suas funções

### 3.1.3 HISTÓRIA NATURAL DO HPV

Para que haja a infecção é necessária a perda da integridade do epitélio, através de traumatismos ou microerosões nas mucosas ou na pele. A infecção tem princípio nas células basais ou parabasais do epitélio cervical metaplásico. Na medida em que se dividem, elas migram para a superfície se diferenciando. Ao se dividirem, as células portadoras do vírus do HPV liberam o DNA viral entre as células filhas. Uma delas se diferencia ocorrendo a maturação, e a outra continuam indiferenciadas na camada basal, atuando como reserva de DNA viral. Nas células das camadas médias ou superficiais, os vírus replicam seu genoma requerendo a expressão dos genes de E4 e E5, com posterior junção de E2 e expressão do gene E1, o qual promove a abertura da hélice de DNA e os acomodam em partículas, produzindo vírions infectantes, deste modo ocorre à replicação e, por conseguinte, a instituição do capsídeo na parte superior do epitélio. O término da síntese viral ocorre nas camadas superiores do epitélio, com a codificação de L1 e L2, que são proteínas estruturais, com liberação das partículas virais quando as células atingem a superfície epitelial <sup>(20)</sup>.



### 3.1.4 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Os dados sobre infecção pelo HPV são variados conforme a população estudada e sua localização geográfica, sendo o HPV 16 com distribuição mais comum, exceto na África sub-Saariana, onde o tipo 35 é igualmente visto <sup>(21)</sup>, seguido pelo HPV 18 que contribui com cerca de 10 a 20 % dos casos de câncer cervical, enquanto o HPV 16 encontra-se presente em 60 % dos carcinomas, totalizando assim a prevalência destes dois genótipos em dois terços de todos os carcinomas cervicais no mundo <sup>(22)</sup>.

No contexto global, a infecção pelo HPV é considerada a doença sexualmente transmissível (DST) de maior prevalência, e que está diretamente relacionada a casos de câncer na população mundial <sup>(23)</sup>.

A distribuição dos HPV pelo Brasil ocorre heterogeneamente, de forma que os tipos 16, 18, 35 e 58 são mais frequentemente encontrados nas mulheres do Rio de Janeiro, enquanto em Recife a prevalência é maior para os tipos 16, 31, 33, 58 e 18 respectivamente. Já em Belém, os tipos 16, 31, 33, 58 são detectados em mais de 20 % dos casos de NIC grau I, II e III. No Distrito Federal encontram-se frequentemente os tipos 16, 58, 31, 18 e 33 <sup>(22)</sup>.

O início precoce das relações sexuais, número de parceiros, fatores hormonais, alta paridade, uso prolongado de contraceptivos orais, infecções por *Chlamydia trachomatis*, vírus Herpes Simples II, infecções por HIV, deficiência nutricional, tabagismo, fatores genéticos e até mesmo o baixo nível socioeconômico podem ser considerados cofatores na infecção do HPV <sup>(24)</sup>.

## 4.1 MÉTODOS DE DETECÇÃO DO HPV

### 4.1.1 EXAME PAPANICOLAU

A citologia é um método sugestivo, de triagem, realizado através da colpocitologia, sendo amplamente utilizado para evidenciar a presença de lesões no colo do útero que possam evoluir para neoplasias, é acessível, rápido, tem baixo custo e pode ser realizado por qualquer profissional da área da saúde que tenha prévio treinamento <sup>(25)</sup>.

### 4.1.2 BIOLOGIA MOLECULAR

Os testes de biologia molecular podem ser classificados e divididos em três grupos:

Hibridação molecular com sondas de ácidos nucleicos: foram às primeiras técnicas utilizadas, apresentam sensibilidade variada e o tempo para execução do trabalho é moderado. Os principais exemplos desta técnica são: *Southern blot*, *dot blot*, hibridação *in situ* ou com fluorescência. Amplificação de sinal: é uma metodologia ótima para triagem de pacientes com alterações citológicas (exemplo: teste de captura híbrida - HCII). Reação de amplificação: é a metodologia mais abrangente, possibilita a identificação do HPV e sua genotipagem, o grau da infecção, além de permitir a reprodução *in vitro* da parte específica do DNA do vírus (exemplo: Reação em Cadeia da Polimerase - PCR) <sup>(26,9)</sup>.

#### 4.1.3 HIBRIDIZAÇÃO *IN SITU*

A técnica de hibridização *in situ* (HIS) passou a estimular o interesse de pesquisadores somente a partir da década de 1980. Tal técnica se baseia na detecção de um gene específico ou seus transcritos. Utilizando-se sondas que se complementam (sequências de nucleotídeos), desenvolvidas a partir de fragmentos conhecidos do DNA ou RNA viral que se deseja identificar. Esse emparelhamento ocorre de forma espontânea, de modo que cada sequência de nucleotídeos complementar (sonda) é capaz de hibridizar 7,9 Kb de pares de bases de DNA <sup>(27)</sup>.

A hibridização reversa com utilização de *primers* frequentemente esta em uso pela comunidade científica na busca pelos fragmentos de DNA viral, pois, esta técnica permite identificar o genótipo de vários tipos de HPV, facilitando assim a identificação do tipo viral e sua qualificação quanto ao potencial oncogênico <sup>(28)</sup>.

#### 4.1.4 CAPTURA HIBRIDA II

É uma técnica quantitativa e qualitativa, capaz de reconhecer o DNA viral e qual seu tipo, sendo o único reconhecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). É capaz de pesquisar os tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Assim, os resultados são expressos em relação à RLU (unidade relativa de luz), sendo considerados positivos (presença de carga viral) quando o valor é maior ou igual a 1 pg/mL. Quando carga viral for superior a 100 pg/mL,



o risco para NIC II e III aumenta proporcionalmente. A desvantagem do método é que ele não detecta todos os tipos virais e não é muito eficiente quando a infecção viral está no começo <sup>(29)</sup>.

#### 4.1.5 REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE

Atualmente, uma variação mais atualizada da PCR está disponível no mercado, a PCR-TR (Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real), tornando possível diferenciar sequências de pares de bases já amplificadas através da análise da temperatura em que as fitas se separaram, permitindo maior detecção de tipos virais e menor contaminação da amostra <sup>(30)</sup>.

### 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) se constitui em um grave problema de saúde pública, afetando milhões de mulheres em todo o mundo em idade sexualmente ativa. Esta infecção, principalmente com tipos de alto risco oncogênico, está associada ao desenvolvimento de câncer do colo de útero.

Em vista disso, vários métodos têm sido utilizados para o seu rastreio, como o exame de Papanicolaou e, mais recentemente, os métodos de biologia molecular. Além disso, métodos profiláticos, por meio de vacinas, também foram desenvolvidos como meio de prevenir esta infecção.

Vale destacar que o exame de Papanicolaou é um método barato e simples para o diagnóstico inicial de infecção por HPV, bem como para a identificação de neoplasias relacionadas ao colo de útero, que associado as demais técnicas de biologia molecular para diagnóstico, tornam meios eficazes para a identificação dessas patologias, possibilitando uma intervenção imediata e eficiente para o diagnóstico, controle e tratamento.

Verificou-se também que o câncer de colo de útero quando diagnosticado precocemente apresenta bons resultados durante o tratamento, no entanto, muitas mulheres deixam de procurar os serviços de saúde para tais exames por diversos motivos, seja eles culturais, financeiros, dentre outros. Fator este, relevante para o aumento da incidência de casos de infecção por HPV e neoplasias de colo de útero, uma vez que o diagnóstico tardio é um dos motivos de acarreta dificuldades e insucesso para um tratamento eficaz.

Portanto, se faz necessário a implantação de políticas públicas voltadas para a prevenção, com base na orientação e incentivo às mulheres para que procurem com frequência os serviços de saúde para a realização de exames de rotina.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, Lorincz AT, Glass AG, Scott DR, et al. Absolute Risk of a Subsequent Abnormal Pap among Oncogenic Human Papillomavirus DNA-Positive, Cytologically Negative Women. *the American Cancer Society*. 2002 november; 95(10).
2. Sasagawa T, Basha W, Yamazaki H, Inoue M. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2001 january; 10(1).
3. Schiller JT, Lowy DR, Markowitz L. Human papillomavirus vaccines. *Vaccines*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2008.
4. Sanjosé SD, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2007 jun; 7(7).
5. Hoque M, Hoque E, Kader SB. Evaluation of cervical cancer screening program at a rural community of South Africa. *East African Public Health Association*. 2008 may.
6. Carvalho WB, Carvalho ACC, Gurgueira GL, Ikeda AM, Lee JH, Almeida DR. Inhaled nitric oxide and high concentrations of oxygen in pediatrics patients with congenital cardiopathy and pulmonary hypertension: report of five cases. *Sao Paulo Medical Journal*. 1997 Jan./Feb.; 116(1).
7. Vince A, Kutela N, Bes JI, Harni V, Ivanisevic M, Sonicki Z, et al. Clinical utility of molecular detection of human papillomavirus in cervical samples by hybrid capture technology. *Journal of clinical virology*. 2002 Dec; 25.
8. Marques MdPC, Bussoloti Filho I, Rossi LM, Andreoli MA, Cruz NO. Comparative study between biopsy and brushing sampling methods for detection of human papillomavirus in oral and oropharyngeal cavity lesions. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015 Dec; 81(6).
9. Molijn A, Kleter B, Quint W, Van Doorn LJ. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *Journal of Clinical Virology*. 2005 March; 32.
10. Fait G, Kupfermanc MJ, Daniel Y, Geva E, Ron IG, Lessing JB, et al. Contribution of human papillomavirus testing by hybrid capture in the triage of women with repeated abnormal pap smears before colposcopy referral. *Gynecologic oncology*. 2000 Nov; 79(2).

11. Hillman R, Ryait B, Botcherby M, Taylor-Robinson D. Changes in HPV infection in patients with anogenital warts and their partners. *Genitourinary medicine*. 1993 Dec; 69(6).
12. AT L, Mardh P, Sparlig P, Wiemer P. Human papillomavirus detection tests. In: Holmes KK, 12. *Sexually transmitted diseases*. 1990.
13. CARVALHO NDO. Acuidade da citologia oncótica para o diagnóstico da infecção pelo HPV no colo uterino de mulheres portadoras do HIV. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008; 30(9).
14. Leto MdGP, Júnior G, Porro AM, Tomimori J. Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *An Bras Dermatol*. 2011 Abr; 86(2).
15. Hillemanns P, Breugelmans JG, Giesecking F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, et al. Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC infectious diseases*. 2008 May; 8(1).
16. Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *Journal of Clinical Virology*. 2005.
17. Thomison J, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Human pathology*. 2008 Feb; 32(2).
18. ICTV - International Committee on Taxonomy of Viruses. [Online]. [cited 2016 3 10. Available from: [HYPERLINK "http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp"](http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp) <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> .
19. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000 July; 43(1).
20. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *Journal of clinical virology*. 2005 March; 32.
21. Ng'andwe C, Lowe JJ, Richards PJ, Hause L, Wood C, Angeletti PC. The distribution of sexually-transmitted Human Papillomaviruses in HIV positive and negative patients in Zambia, Africa. *BMC infectious diseases*. 2008 July; 7(1).
22. BRASIL Ministério da Saúde Instituto Nacional do Câncer. [Online].; 2013 [cited 2013 4 16. Available from: [HYPERLINK "http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=pagina.visualizarBusc%3e"](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=pagina.visualizarBusc%3e) <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=pagina.visualizarBusc%3e> .
23. Ceccato Junior BPV, Lopes APC, Nascimento LF, Novaes LM, Melo VH. Prevalência de infecção cervical por papilomavírus humano e neoplasia intraepitelial cervical em mulheres HIV-positivas e negativas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015; 37(4).

24. Munoz N, Castellsague X, Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006 Jun; 24.
25. Bezerra SJ, Gonçalves PC, Franco ES, Pinheiro AK. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. *J bras doenças sex transm*. 2011 Nov.; 17(2).
26. Hubbard RA. Human papillomavirus testing methods. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2003 Aug; 127(8).
27. Noronha V, Mello W, Villa L, Brito A, Macêdo R, Bisi F, et al. Papilomavírus humano associado a lesões de cérvix uterina. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999 Maio; 32(3).
28. Augusto EF, Santos LS, Oliveira LHdS. detecção do papilomavírus humano em citologias cervicais de mulheres atendidas no Programa Saúde da Família. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2014 January; 22(1).
29. Tulio S, Pereira LA, Neves FB, Pinto A. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. *J Bras Patol Med Lab*. 2007 Fev.; 43(1).
30. Lima Júnior SF, Fernandes MCM, Heráclio SA, Souza PRE, Maia MMD. Prevalência dos genótipos do papilomavírus humano: comparação entre três métodos de detecção em pacientes de Pernambuco, Brasil. *Rev. bras. ginecol. obstet*. 2011 Out; 33(10).