

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
CURSO DE PÓS GRADUAÇÃO EM CITOLOGIA CLÍNICA

WELLINGTON ANANIAS NOGUEIRA MARIANO
MARIA REINEDLA ARAÚJO LEITE

**PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E O SEU POTENCIAL ONCOGÊNICO: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Juazeiro do Norte-CE
2021

WELLINGTON ANANIAS NOGUEIRA MARIANO
MARIA REINEDLA ARAÚJO LEITE

**PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E O SEU POTENCIAL ONCOGÊNICO: UMA
REVISÃO DE LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso de
pós Graduação do Centro
Universitário Doutor Leão Sampaio,
em cumprimento às exigências para a
obtenção do grau de especialista em
Citologia Clínica.

Orientador: Esp. Francisco Yhan
Pinto Bezerra.

WELLINGTON ANANIAS NOGUEIRA MARIANO
MARIA REINEDLA ARAÚJO LEITE

**PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E O SEU POTENCIAL ONCOGÊNICO: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso de
pós Graduação do Centro
Universitário Doutor Leão Sampaio,
em cumprimento às exigências para a
obtenção do grau de especialista em
Citologia Clínica.

Orientador: Esp. Francisco Yhan
Pinto Bezerra

BANCA EXAMINADORA

Data da aprovação: ____/____/____

Prof^o Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra
Orientador

Examinador 1

Examinador 2

PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) E O SEU POTENCIAL ONCOGÊNICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Wellington Ananias Nogueira Mariano¹, Maria Reinedla Araújo Leite², Francisco Yhan Pinto Bezerra³

RESUMO

A neoplasia de colo de útero consiste em uma malignidade causada pelo Papilomavírus Humano (HPV), esse vírus é considerado uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) e o seus tipos oncogênicos provocam mutações e alterações nas células do colo do útero. O presente estudo tem por objetivo explanar sobre o Papilomavírus Humano, descrever sua atividade e potencial oncogênico, bem como sua importância na indução do câncer cervical. Foi utilizado como método de pesquisa a revisão integrativa de literatura que consiste em proporcionar a sinopse de conhecimento, baseando-se em uma abordagem metodológica que inclui estudos experimentais e não experimentais. Sendo adotada uma pesquisa por meio de palavras-chaves: HPV, câncer cervico vaginal, potencial oncogênico. Para a seleção dos artigos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais oriundos de língua portuguesa; artigos completos publicados no período de 2010 a 2020 disponíveis para consulta por meio eletrônico. Foram adotados como critérios de exclusão: artigos duplicados, revisões de literatura, editoriais, manuais, teses. Para o levantamento dos dados, foram selecionados artigos nas seguintes bases de dados: MEDLINE (1474), PubMed (123) e Portal Periódicos CAPES (1955), totalizando 3552 artigos, foram selecionados 35 artigos para leitura do resumo e 3 artigos para a análise na íntegra. A partir dessas análises através do método molecular e a tipificação dos genótipos do HPV presente nas amostras positivas, concluí-se que se faz necessário a implementação desses métodos associados a análise citopatológica através do papanicolau para melhor monitoramento dessas infecções e dessas pacientes para uma melhor interpretação quanto ao potencial oncogênico do HPV, assim evitar futuramente o câncer de colo de útero proveniente dessas infecções virais.

Palavras-chave: Papilomavírus humano. HPV. Câncer de colo de útero.

HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) AND ITS ONCOGENIC POTENTIAL: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Cervical cancer is a malignancy caused by the Human Papillomavirus (HPV), this virus is considered a Sexually Transmitted Infection (STI) and its oncogenic types cause mutations and changes in the cells of the cervix. This study aims to explain the Human Papillomavirus, describe its oncogenic activity and potential, as well as its importance in the induction of cervical cancer. The integrative literature review was used as a research method, which consists of providing a synopsis of knowledge, based on a methodological approach that includes experimental and non-experimental studies. A search was adopted using keywords: HPV, cervical vaginal cancer, oncogenic potential. For the selection of articles, the following inclusion criteria were used: original articles from the portuguese language; full articles published from 2010 to 2020 available for consultation by electronic means. The following exclusion criteria were adopted: duplicate articles, literature reviews, editorials, manuals,

1 Discente do curso de especialização em citologia clínica da UNILEÃO, well-mariano1@hotmail.com

2 Discente do curso de especialização em citologia clínica da UNILEÃO, reinedlaleite@hotmail.com

3 Docente do curso de especialização em citologia clínica da UNILEÃO, yhanbezerra@leaosampaio.edu.br

theses. For data collection, articles were selected from the following databases: MEDLINE (1474), PubMed (123) and Portal Periodical CAPES (1955), totaling 3552 articles, 35 articles were selected for abstract reading and 3 articles for analysis in full. Based on these analyzes using the molecular method and the typification of the HPV genotypes present in positive samples, it is concluded that it is necessary to implement these methods associated with cytopathological analysis through the pap smear for better monitoring of these infections and these patients for a better interpretation regarding the oncogenic potential of HPV, thus preventing future cervical cancer from these viral infections.

Keywords: Human papillomavirus. HPV. Cervical cancer.

1 Discente do curso de especialização em citologia clínica da UNILEÃO, well-mariano1@hotmail.com

2 Discente do curso de especialização em citologia clínica da UNILEÃO, reinedlaleite@hotmail.com

3 Docente do curso de especialização em citologia clínica da UNILEÃO, yhanbezerra@leaosampaio.edu.br

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer de colo de útero, também chamado de câncer cervical, é a terceira malignidade diagnosticada em mulheres e a quarta causa de morte feminina no Brasil. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que para 2021 a incidência de câncer de colo de útero será de 16.590 novos casos e o número de mortes ficará em 6.596 óbitos estimados. (INCA, 2021).

A neoplasia de colo de útero consiste em uma malignidade ocasionada pelo Papilomavírus Humano (HPV), esse vírus é considerado uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) e os seus tipos oncogênicos provocam mutações e alterações nas células do colo do útero. As lesões inflamatórias cervico-vaginais se caracterizam com reação vascular com formação de capilares, migração de células de defesa para o local da inflamação modificando a estrutura dos epitélios (AYRES, 2010).

Para Queiroz e colaboradores (2015), o HPV é classificado de acordo com o seu risco oncogênico, assim os sorotipos de alto risco são 16, 18, 33, 45 e 58, sendo assim os responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais são o 16 e o 18, as infecções atingem com mais frequência mulheres com idades entre 25 e 45 anos, onde essas infecções regredem na maioria dos casos sem necessidade de tratamento, porém se faz de extrema importância o exame e diagnóstico pois infecções recorrentes são a causa de possíveis malignidades no futuro dessas mulheres.

A prevenção e detecção de lesões associadas ao HPV se dá através de consultas regulares e rotineiras ao ginecologista onde é realizado o exame de Papanicolaou para avaliação da morfologia das células da junção escamo colunar na citologia (AGUIAR et al, 2011).

De acordo com Carvalho (2019), outro modo de prevenção se dá através da vacinação de adolescentes, no Brasil foram aprovadas duas vacinas, que possuem partículas análogas virais dos dois tipos 16 e 18 mais comuns de HPV, que estão presentes nas neoplasias cervicais, que se utilizam de uma proteína L1 do capsídeo viral e são reproduzidas por tecnologias recombinantes, as vacinas são a bivalente da GlaxoSmithKline (2009) e a quadrivalente da Merck Sharp e Dohme (2006).

É importante ressaltar que a vacina não tem nenhuma eficácia em tratamento para lesões pré-existentes, sendo assim usada exclusivamente para o preventivo contra o HPV e suas lesões, displasias ou verrugas (MOURA, 2019).

Com base no exposto, o presente estudo tem por objetivo explicar sobre o Papilomavírus Humano, descrever sua atividade e potencial oncogênico, bem como sua importância na

indução do câncer cervical.

O presente estudo utilizou como método de pesquisa a revisão integrativa de literatura que consiste em proporcionar a sinopse de conhecimento, baseando-se em uma abordagem metodológica que inclui estudos experimentais e não experimentais. A revisão integrativa tem na sua composição diferentes fases, sendo elas: identificação do tema ou questionamento, busca na literatura, categorização dos estudos, avaliação dos estudos que foram incluídos na pesquisa, interpretação dos resultados e a síntese do conhecimento evidenciado pela análise dos artigos selecionados (SOUZA et al, 2010).

Para o levantamento dos dados, foram selecionados artigos nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis And Retrieval System Online (MEDLINE), US National Library of Medicine (PubMed) e Portal Periódicos CAPES. Como estratégia de busca, foi adotada uma pesquisa avançada por meio de resumos com base nas palavras-chaves selecionadas segundo a classificação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): HPV, câncer cervico vaginal, potencial oncogênico. Para a escolha dos artigos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais oriundos de língua portuguesa; artigos completos publicados no período de 2010 a 2020 disponíveis para consulta por meio eletrônico. Foram adotados como critérios de exclusão: artigos duplicados, revisões de literatura, editoriais, manuais, teses.

No fluxograma a seguir (Figura 1), elaborado pelo próprio autor, mostra como a coleta de dados foi realizada.

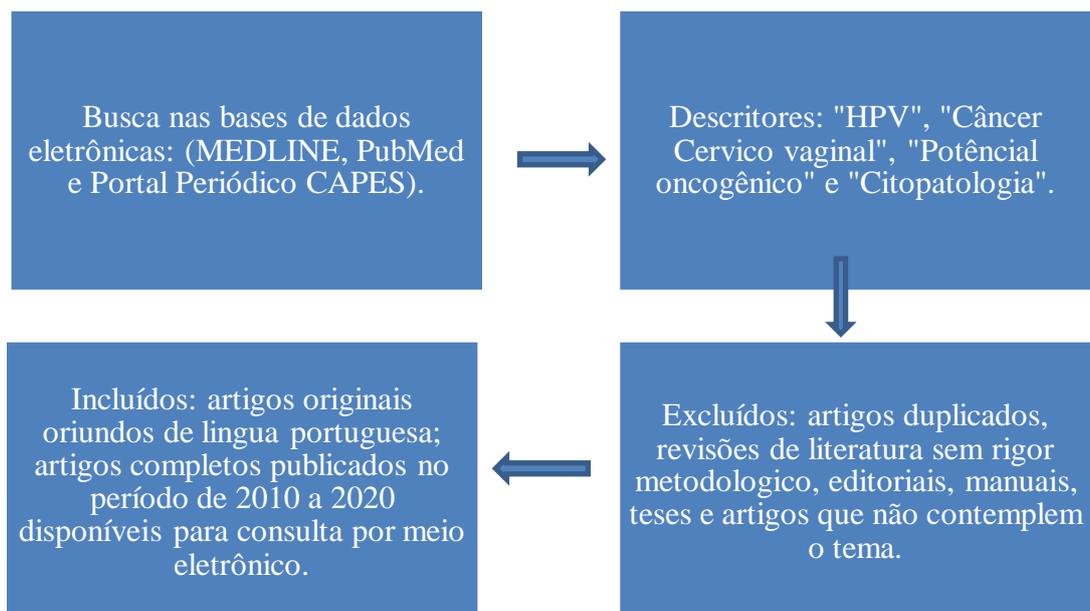


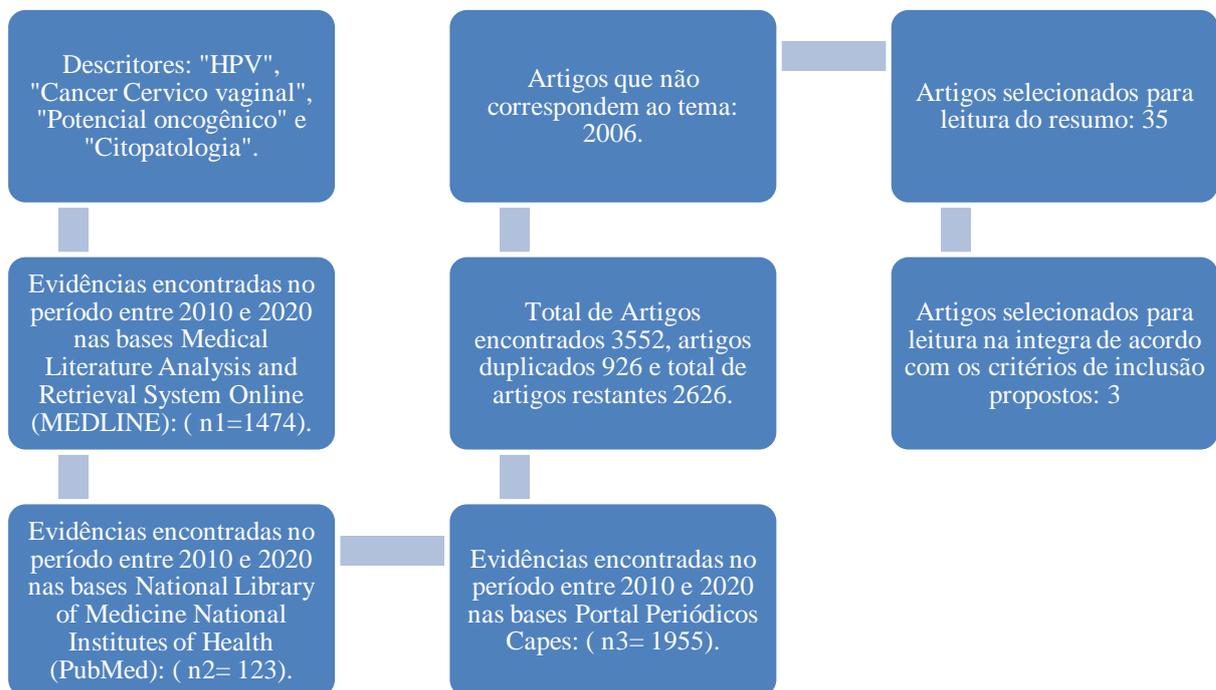
Figura 1: Fluxograma representando o processo e as etapas de seleção dos estudos que foram incluídos na revisão. Fonte: Autor (2021).

A avaliação dos artigos foi realizada de forma descritiva. Os estudos foram reunidos em grupos, os quais permitiram avaliar as evidências, bem como identificar a necessidade de investigações futuras acerca da temática. A pesquisa foi executada seguindo algumas etapas operacionais: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão da pesquisa; estabelecendo critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; interpretação dos resultados e apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

2 DESENVOLVIMENTO

No fluxograma abaixo (Figura 2) demonstra a estratégia de busca e a seleção dos artigos que compuseram essa revisão integrativa.

Figura 2: Fluxograma representando o processo de seleção dos artigos.



Fonte: Dados da Pesquisa, 2021.

Na tabela a seguir contém informações de cada pesquisa, sendo estas: título autor/ano da pesquisa, objetivos e conclusão, tais informações auxiliarão na literatura da discussão e resultado desta revisão.

Tabela 1: Exposição dos artigos selecionados

Nº	Título do Estudo	Autor/Ano	Objetivos do Estudo	Conclusão
01	Prevenção do câncer cervical: Associação da citologia oncótica a novas técnicas de biologia molecular na detecção do Papilomavirus Humano (HPV).	Bringhenti et al., 2010.	Avaliar os métodos diagnósticos do câncer cervical: citologia oncótica, DNA do HPV pela PCR, detecção do RNAm das proteínas E6 e E7 dos HPV de alto risco, para acrescentar novos marcadores na detecção do HPV em amostras com citologia alterada.	A associação dos resultados da citologia prévia com os resultados dos testes moleculares do presente estudo indicou a necessidade de se intervir rapidamente em seis pacientes e de monitorar outras oito pacientes, que totalizam 63% da nossa casuística alterada. Esses dados apontam que a identificação e a utilização de ferramentas que possam complementar tanto o diagnóstico como o rastreamento das lesões precursoras do câncer do colo uterino é de suma importância. É uma medida de saúde pública indispensável é identificar as mulheres com elevado risco de desenvolvimento de câncer de útero ainda em estágio inicial.
02	Prevalência de subtipos oncogênicos do Papilomavírus humano em município do Sul do Brasil.	Donida et al., 2019.	Detectar a prevalência de subtipos oncogênicos do HPV com seus diferentes genótipos em mulheres atendidas nas unidades do Laboratório São Camilo, da rede particular da cidade de Maringá no estado do Paraná (PR).	Visto que a infecção predomina-se na faixa etária do pico da atividade sexual, é necessário efetivar programas e campanhas de prevenção da doença para que as mulheres tenham consciência da importância do preventivo e sua periodicidade por meio de ações educativas. Por fim, acredita-se que os resultados obtidos neste

				estudo podem subsidiar a reorganização de estratégias voltadas à saúde da mulher no tocante à prevenção e ao manejo específico da infecção por HPV tendo em vista as particularidades de cada grupo etário.
03	Prevalência dos tipos de Papilomavirus Humano em mulheres atendidas em um Hospital Universitario no Sul do Brasil.	Texeira et al., 2016.	Determinar a prevalência e os genótipos do HPV em mulheres atendidas em um Hospital Universitario no Sul do Brasil.	Esse estudo teve a prevalência do HPV semelhante à prevalência descrita para esta região. { https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/hpv } Os genótipos do HPV de alto risco foram os mais prevalentes, sendo o HPV-18 o principal tipo viral encontrado.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

No presente estudo evidenciou-se que nas análises de Bringhenti et al., (2010) obteve o resultado de 22 amostras alteradas e dessas 14 (64%) possuíam DNA do HPV e 6 (27%) RNAm para as proteínas E6 e E7 oncogênicas do papiloma vírus, respaldando Donida (2019), que seus estudos observou a prevalência de HPV positivo em 40,38% das mulheres analisadas destas sendo 44% para vírus de alto risco, 39% para vírus de baixo risco e 17% para vírus de risco intermediário. Os estudos citados anteriormente apoiam as pesquisas de Texeira (2016) onde 55 das suas amostras deram positivo para DNA-HPV, identificadas 52, destas 90, 4% eram de elevado risco oncogênico, 9,6 de baixo risco oncogênico.

Nos estudos de Bringhenti et al (2010), o qual teve como amostra 3000 pacientes, que foram analisadas de acordo com a classificação de Bethesda (2001) observou-se 2827 (94,23%) considerados citologias normais e 173 (5,77%) com alterações citológicas; destes alterados 96 (3,2%) com ASC-US, 8 (0,27%) com ASC-H, 45 (1,50%) com LSIL, 15 (0,50%) com HSIL, 7 (0,23%) com carcinoma escamoso e 2 (0,07%) adenocarcinoma; Bringhenti dividiu seus resultados em 3 tabelas onde a primeira faz uma relação da faixa etária das amostras alterada que vão de 15 a 35 anos, onde para ASC-US esta entre 25 e 35 anos e LSIL esta entre 15 e 25 anos, carcinoma escamoso e adenocarcinoma estão presentes em pacientes com idades superiores a 36 anos; na segunda tabela a amostra foi dividida em dois grupos o grupo A e o grupo B, e seus resultados para o PCR de HPV e expressão gênica das proteínas E6 e E7,

obtendo assim o grupo A os resultados alterados e destes 22 foram positivos para HPV, 14 (64%) tendo DNA-HPV e 6 (27%) RNAm para E6 e E7 e o grupo B eram as amostras sem alterações (NLIM); na tabela 3 observou-se os subtipos de RNAm para E6 e E7, onde 6 amostras deram positivas sendo destas classificadas como 2 HPV-31, 1 HPV-16, 2 HPV-18 e 1 infecção simultânea por HPV 16 e 33, nas demais 8 amostras os subtipos encontrados foram de baixo grau (7 de HPV-6 e 1 de HPV-11).

Donida et al (2019) em um estudo na cidade de Maringá no Paraná, com uma amostra de 1404 mulheres analisadas por técnica molecular para detecção de DNA para HPV obteve um resultado de 567 (40,38%) de amostras positivas para DNA/HPV e 837 (59,62%) de amostras negativas para DNA/HPV, destes 44% foram classificados com alto risco oncogênico, 39% baixo risco oncogênico e 17% risco intermediário; outro parametro analisado por Donida foi a incidência por faixa etária onde pode ser observado dois picos de alteração, o primeiro pico na faixa etária entre mulheres jovens de 21 a 30 anos e pode ser explicado pelo inicio da vida sexual, a troca constante de parceiros, o não uso de método contraceptivo de barreira associado a fragilidade da cervice uterina no inicio da vida sexual e a não procura por cuidados básicos de saúde da mulher para fins preventivos ; o segundo pico de alteração esta na faixa etária entre 31 a 40 anos e ocorre provavelmente por uma reativação de infecções latentes.

Em conformidade com Teixeira et al (2016) , em um estudo sobre a prevalência dos tipos de Papilomavirus Humano em mulheres atendidas em um Hospital Universitario no Sul do Brasil, com amostra de 200 mulheres onde 55 deram positivas, os resultados da pesquisa foram divididas em 3 tabelas onde na primeira aborda as características sociodemográficas das mulheres e a associação com o HPV, onde foram analisadas as variáveis como média de idade entre 33 anos, cor da pele (62,6% se autodenominaram brancas), estado civil (59,7% casadas ou moravam com parceiros), escolaridade (8 anos ou mais de estudos) e renda (57,1% possuía 2 salários ou menos); a segunda tabela aborda as características ginecológicas das mulheres e associação com o HPV e as variáveis mais expressivas foram idade da primeira relação sexual (igual ou superior a 17 anos), gestantes (20,4%), já tinha realizado o exame citopatológico antes (74,1%), normalidade no exame citopatológico (98,4%) e HIV-1 positivo (9,15%); a tabela 3 é uma análise multivariada das características associadas á prevalência do HPV já mencionadas anteriormente; dessa forma o estudo obteve 55 amostras positivas destas 52 (94,5%) tiveram o tipo de HPV estabelecido e contaminado por apenas um genótipo, sendo 18 HPV-18 (34,7%), 14 HPV-16 (26,9%), 4 HPV-53 (7,7%), 3 HPV-31 (5,7%), 2 HPV-6 (3,8%), 2 HPV-11 (3,8%), 2 HPV-58 (3,8%), 2 HPV-59 (3,8%), 2 HPV-68 (3,8%), 1 HPV- 33 (2,0%), 1 HPV-52 (2,0%), 1 HPV-70 (2,0%) e em 3 amostras (5,5%) não puderam ser determinados os genótipos por

sobreposição dos picos de sequências.

CONCLUSÃO

A presença do Papilomavírus Humano (HPV) em infecções observadas em exame papanicolau e na citopatologia evidencia cada vez mais os perigos desse vírus para as mulheres e sua saúde íntima, bem como se faz necessário o uso de técnicas moleculares para mapear os genótipos e subtipos presentes nessas infecções a fim de tratar e monitorar futuras reincidências do vírus e evitar posteriormente um agravamento do quadro da mulher podendo levar uma lesão intraepitelial de malignidade .

No estudo realizado foi evidenciado que há uma necessidade de intervenção maior em faixas etárias específicas como 17 a 30 anos, tendo em vista que é um período onde a atividade sexual está mais intensa, a cervix uterina imatura assim mais suscetível a infecções, o descaso ao uso de barreiras como o uso de preservativo e a falta de adesão das mulheres aos cuidados com a saúde sexual e outra faixa etária que se faz necessários os cuidados é entre 31 a 45 anos pois acredita-se que a incidência de lesões em colo de útero se dá a partir de reinfecções por reativação latente.

Nos presentes estudos selecionados nesta pesquisa se torna evidente o elevado poder oncogênico do HPV, e é com que podemos observar os subtipos mais associados ao câncer cervical se fazendo presente em todas as amostradas positivas dos presentes estudos como o HPV-16 e HPV-18, considerados de elevado risco. A partir dessas análises por meio do método molecular e a determinação dos genótipos do HPV presentes nas amostras positivas conclui-se que se faz necessário a implementação desses métodos associados a análise citopatológica através do papanicolau para melhor monitoramento dessas infecções e dessas pacientes para uma melhor interpretação quanto ao potencial oncogênico do HPV, assim evitar futuramente o câncer de colo de útero proveniente dessas infecções virais.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, L. et al. **Avaliação crítica das nomenclaturas diagnósticas dos exames citopatológicos cervicais utilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS)**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio de Janeiro, v. 33, n. 3, p. 144-149, Mar. 2011.

AYRES, A.R.G; SILVA, G.A. **Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática**. Rev Saúde Pública;44(5):963-74; 2010.

BRINGHENTI, M.E.; DOZZA, T.G.; MARTINS, T.R.; BAZZO, M.L. **Prevenção do câncer**

cervical: Associação da citologia oncótica a novas técnicas de biologia molecular na detecção do Papilomavírus Humano (HPV). DST – J bras Doenças Sex Transm. 22(3): 135-140, 2010.

CARVALHO, A.M.C; ANDRADE, E.M.L.R; NOGUEIRA, L.T; ARAÚJO, T.M.E. **Adesão à vacina HPV entre os adolescentes: revisão integrativa.** Texto Contexto Enferm. 2019.

CHAVES, A. A.M. **Clonagem, expressão, purificação e caracterização das proteínas do capsídeo viral do papilomavírus humano (HPV).** Dissertação de mestrado. Área de Bioquímica. USP. São Paulo, 2012.

CONSOLARO, M. E. L; MARIA-ENGLER, S. S. **Citologia clínica cérvico-vaginal.** Livro. São Paulo: Roca, 2012.

DONIDA, C.C.; AQUINO, D.M.; CHUICHETTA, G.I.R.; RODRIGUES, W.F. **Prevalência de subtipos oncogênicos do Papilomavírus humano em município do Sul do Brasil.** XI EPC {<https://www.inca.gov.br/perguntas-frequentes/hpv>} C, 2019.

FEDRIZZI, E. **Epidemiologia da infecção genital pelo HPV.** Rev Bras Pat Trato 69 Gen Inf, v.1, n. 1, p. 3-8, 2011.

FERRAZ, L.C.; SANTOS, A.B.R.; DISCACCIATI, M.G. **Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos.** J. Health Sci. Inst ; 30(2)abr.-jun. 2012.

INCA. INCA-INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer.** Rio de Janeiro. Ministério da Saúde. Pró-Onco. 2021.

LIMA, M.A.P.; SILVA, C.G.L.; RABENHORST, S.H.B. **Papel das proteínas precoces do Papilomavírus Humano na Carcinogênese.** Revista Brasileira de Carcerologia, 59(4), 565-573. 2013.

MORAIS, A; MORAIS, C. F.; MORAIS, C. E.; ANGHEBEM-OLIVEIRA, M.; MERLIN; J. **ASC-US: uma revisão da literatura para responder aos problemas práticos do dia a dia do citologista.** RBAC, v. 43, n. 4, p. 309-320, 2011.

MOURA, L. L. **Cobertura vacinal contra o Papilomavírus Humano (HPV) em meninas e adolescentes no Brasil: análise por coortes de nascimentos.** Dissertação (Mestrado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

PINTO, V.F.C; BARBOSA, V.F.C; PAIVA, S.G. **Aspectos Epidemiológicos e citológicos de infecções por Papiloma vírus humano (HPV) em Adolescentes: uma revisão.** Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.5, n.4, Pub.4, Outubro 2012.

QUEIROZ, F. et al. **Detection and genotyping of HPV in women with indeterminate cytology and low-grade squamous intraepithelial lesions.** J Bras Patol Med Lab, v. 51, n. 3, p. 166-172, Jun. 2015.

SILVA, C. et al. **A retrospective study on cervical intraepithelial lesions of low grade and undetermined significance: evolution, associated factors and cytohistological correlation.** Sao Paulo Medical Journal, v. 132, n. 2, p. 92-96, 2014.

SILVA, M. et al. **Determinantes da detecção de atipias celulares no programa de rastreamento do câncer do colo do útero no Rio de Janeiro, Brasil.** Rev Panam Salud Publica, v. 34, n. 2, p. 107-113, 2013.

SOUZA, M. T., SILVA, M. D., & CARVALHO, R. (2010). **Revisão integrativa: o que é e como fazer.** Einstein, 8(1), 102-106.

TEIXEIRA, L.O.; VIEIRA, V.C.; GERMANO, F. N.; GOLÇALVES, C.V.; SOARES, M.A. **Prevalência dos tipos de Papilomavirus Humano em mulheres atendidas em um Hospital Universitario no Sul do Brasil.** Medicina (Ribeirão Preto), 49(2): 116-123, 2016.