

Lethícia Moura Canello
Caroline Ramos Pinto

**INTERFERÊNCIA DE ASPECTOS SOCIAIS E OUTROS
CONDICIONANTES NA ACEITAÇÃO DA VACINA CONTRA O
PAPILOMAVÍRUS HUMANO PARA A PREVENÇÃO DO
DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de biomedicina do
Centro Universitário São Camilo,
orientado pela Prof^a. Dra. Dyana Alves
Henriques como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

São Paulo
2016

Lethícia Moura Canello
Caroline Ramos Pinto

**INTERFERÊNCIA DE ASPECTOS SOCIAIS E OUTROS
CONDICIONANTES NA ACEITAÇÃO DA VACINA CONTRA O
PAPILOMAVÍRUS HUMANO PARA A PREVENÇÃO DO
DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**

São Paulo, 25 de outubro de 2016

Professor Orientador (Profª Drª Dyana Alves Henriques)

Professor Examinador (Profª MSc. Jeane Bueno Facioli)

Professor Examinador (Profª Drª. Sandra Regina Bariani)

CANELLO, Lethícia Moura; PINTO, Caroline Ramos. **Interferência de aspectos sociais e outros condicionantes na aceitação da vacina contra o papilomavírus humano para a prevenção do desenvolvimento do câncer do colo do útero**. 2016. 70f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2016.

O câncer do colo do útero é considerado um importante problema de saúde pública. De acordo com a última estimativa mundial, em 2012, ocorreram 527 mil casos novos e 265 mil óbitos em mulheres, decorrentes dessa neoplasia. No Brasil, são esperados 16.340 casos novos de câncer do colo do útero no ano de 2016, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. Este trabalho teve como objetivo discorrer sobre a associação entre o vírus HPV e o desenvolvimento do câncer do colo uterino, assim como, abordar aspectos estruturais e composicionais da vacina contra o vírus. Realizar comparações epidemiológicas, culturais, socioeconômicas e educacionais que cerceiam a vacinação contra o HPV e o câncer cervical, analisando a interferência desses condicionantes na aceitação da vacinação. Foi feita uma revisão bibliográfica em livros e artigos de estudos anteriores, abordando os temas citados. O papilomavírus humano (HPV) é um agente infeccioso de epitélios queratinizados e não queratinizados. Há uma grande diversidade de sorotipos de HPV, sendo os principais a infectar o trato genital os HPV tipo 6 e 11, responsáveis por causar verrugas genitais, e os HPV tipo 16 e 18, que estão associados à cerca de 70% dos casos de câncer cervical em todo o mundo. Com o objetivo de prevenir a infecção pelo HPV e, conseqüentemente, o desenvolvimento do câncer do colo uterino, foram criadas as vacinas bivalente e quadrivalente e para mulheres que já possuem lesões, estão sendo desenvolvidas vacinas terapêuticas. No Brasil, menos de 15% da população feminina está envolvida em algum programa de prevenção do câncer de colo de útero o que explicaria, em parte, a alta taxa de incidência dessa patologia no país. A aplicação da vacina é um dos melhores meios de prevenção contra o HPV. Porém, seja pela falta de conhecimentos ou pela impossibilidade econômica de aquisição, a vacina é, na maioria das vezes, inacessível para população brasileira. Outro ponto é a percepção superficial sobre a doença, havendo falta de conhecimento em relação à manifestação clínica, predisposição ao câncer do colo do útero e existência da vacina preventiva. A falta de conhecimento por conta de educadores reforça o problema, pois, se os mesmos não possuem conhecimento sobre o HPV não podem exercer práticas de ensino para a prevenção dessa doença. A disposição de tomar a vacina contra o HPV é proporcional ao nível de conhecimento que se tem sobre o assunto e os programas nacionais de imunização têm associação significativa com a aceitação da vacina contra o HPV e seus participantes.

Palavras chaves: HPV, papilomavírus humano, câncer, câncer cervical, câncer do colo do útero, citologia cervical, anatomia cervical, colposcopia,

colpocitologia, vacinação, vacina quadrivalente, vacina bivalente, HVP 18, HPV 16, HPV 6, HPV 11, aspectos sociais, aspectos econômicos, aspectos educacionais, educação, conhecimento sobre HVP, ambiente.

CANELLO, Lethícia Moura; PINTO, Caroline Ramos. **Interference social aspects and other conditions acceptance of the vaccine against human papillomavirus for the preventing the development of cervical cancer.** 2016. 70f. Final Course Assignment (Graduation in Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2016.

The cervical cancer it is considered an important public health problem. According with the last global estimate, in 2012, occurred 527.000 new cases and 265.000 deaths in women resulting from this cancer. In Brazil, it is expected 16.340 new cases of cervical cancer in 2016, with an estimated risk of 15.85 cases per 100,000 women. This work aims to discuss the association between HPV and the development of cervical cancer, as well as addressing structural and compositional aspects of vaccine against the virus. Conduct epidemiological, cultural, socioeconomic and educational comparisons that curtail vaccination against HPV and cervical cancer, analyzing the interference of these aspects acceptance regarding to the vaccine. A literature review was made in books and articles from previous studies addressing the above issues. Human papillomavirus (HPV) is an infectious agent keratinized epithelia and not keratinized. There is a great diversity of HPV serotypes, the main infect the genital tract HPV 6 and 11, responsible for causing genital warts, and HPV 16 and 18, which are associated with approximately 70% of cervical cancer Worldwide. In order to prevent HPV infection and, consequently, the development of cervical cancer were created bivalent and quadrivalent vaccine, and for women who have lesions, therapeutic vaccines are being. In Brazil, less than 15% of the female population is involved in a program for the prevention of cervical cancer, which would explain in part the high rate of incidence of this disease in the country. The application of the vaccine is the best way of prevention against HPV. However, due to the lack of knowledge or the economic impossibility of acquiring the vaccine is most often inaccessible to brazilian people. Another point is the superficial perception of the disease, there is lack of knowledge regarding the clinical manifestation, predisposition to cervical cancer and the existence of preventive vaccine. Lack of knowledge by educators reinforces the problem, because if they do not have knowledge about HPV may not teach practices to prevent this disease. The Willingness to take the HPV vaccine is proportional to the level of knowledge we have on the subject and national immunization programs have significant association with the acceptance of HPV vaccine and its participants.

Keywords: HPV, human papillomavirus, cancer, cervical cancer, cervical cytology, cervical anatomy, colposcopy, colpocytology, vaccinations, quadrivalent vaccine, bivalent vaccine, HPV 18, HPV 16, HPV 6, HPV 11, social aspects, economic aspects, educational aspects, education , knowledge of HVP, environment.

Lista de Abreviaturas

APC	Célula Apresentadora de Antígenos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DST	Doença Sexualmente Transmissível
E	Região Precoce (<i>Early</i>)
ES	Espirito Santo
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HBV	Vírus da Hepatite B Humana
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HPV	Papilomavírus Humano
HSIL	Lesão Intraepitelial de Alto Grau (<i>High Scamous Intraepithelial Lesion</i>)
HSPG	Proteoglicanas de Heparan Sulfato
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
ICMS	Imposto Sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
JEC	Junção Escamo-Colunar
L	Região Tardia (<i>Late</i>)
LCR	Região Regulatória (<i>Long Control</i>)
LSIL	Lesão Intraepitelial de Baixo Grau (<i>Low Scamous Intraepithelial Lesion</i>)

MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
NIC	Conceito de Neoplasia Intraepitelial
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PIBID	Programa Institucional de Bolsa de Iniciação à Docência
pRB	Proteína do Retinoblastoma
RJ	Rio de Janeiro
SP	São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VLP	Partículas Semelhantes ao Vírus (<i>Virus-like particles</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVOS	14
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
4 DESENVOLVIMENTO.....	16
4.1 Trato genital feminino.....	16
4.2 Papilomavírus humano	22
4.3 Câncer cervical.....	26
4.4 Vacinas profiláticas contra o HPV	32
4.5 Sistema Imunológico Frente às Vacinas Profiláticas	37
4.6 Condicionantes para a aceitação da vacinação	42
5 DISCUSSÃO	48
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
7 REFERÊNCIA.....	57

1 INTRODUÇÃO

O papilomavírus humano (HPV) é um agente infeccioso de epitélios queratinizados, como a pele, e não queratinizados, como mucosas. Há uma grande diversidade de tipos de HPV, sendo que cada um exibe uma afinidade diferente para determinados sítios do corpo (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2002). O vírus infecta e interrompe o processo de diferenciação das células basais, pois, para sua própria replicação dependerá da maquinaria celular. Na maioria dos casos, a infecção viral é do tipo latente com períodos de incubação que podem variar de seis semanas a dois anos (SILVA NETO, 2012).

Nos dias atuais a infecção pelo HPV é considerada a doença sexualmente transmissível (DST) com maior prevalência em todo o mundo (INSTITUTO DO HPV, 2013), assim como o câncer cervical, que é um importante problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento. A ligação entre o câncer cervical e infecção pelo HPV têm sido bem descrita (MAHARAJAN et al., 2015). A infecção persistente pelo vírus é uma das formas mais comuns em causar transformação do epitélio cervical e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de uma neoplasia. Atualmente existem mais de 200 tipos diferentes identificados de HPV, contudo apenas 40 tipos de HPV infectam o trato genital feminino (FEDRIZZI, 2011). Os HPV dos tipos 16 e 18 estão associados à cerca de 70% dos casos de câncer cervical em todo o mundo (INSTITUTO DO HPV, 2013). Além do câncer cervical, a infecção pelo HPV está associada com o aparecimento de verrugas genitais em homens e mulheres, as quais são causadas principalmente pelos tipos 6 e 11 (MAHARAJAN et al., 2015).

Com o objetivo de prevenir a infecção pelo HPV e, conseqüentemente, o desenvolvimento do câncer do colo do útero, foram criadas medidas preventivas, dentre as quais, a vacina contra o vírus. A vacina estimula o sistema imunológico a desenvolver uma resposta humoral após contato com as partículas semelhantes ao vírus, ou, como são chamadas, *virus-like particles* (VLP). Essas partículas contêm os componentes estruturais do vírus original,

exceto material genético, no caso DNA. Para a geração dos VLP são utilizadas proteínas L1 e L2 que fazem parte da composição do capsídeo viral, principais fontes de antígenos usadas em ensaios clínicos para o desenvolvimento de vacinas profiláticas (ZHAO et al., 2013).

No Brasil, são empregadas duas vacinas profiláticas contra a infecção pelo HPV, a quadrivalente da Merck Sharp & Dohme, aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2006, e a bivalente da GlaxoSmithKline, aprovada em 2009. As duas vacinas contêm a proteína recombinante L1 e as VLP, produzidas para evitar as infecções pelos vírus mais comuns em causar câncer do colo do útero, os HPV 16 e 18. Além destes, a vacina quadrivalente também previne infecções pelos tipos 6 e 11, relacionados a aparição de verrugas genitais em 90% dos casos em homens e mulheres (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011).

É importante enfatizar que, as vacinas contra o HPV não são um tratamento para doenças associadas ao HPV pré-existentes e não protegerão contra outros tipos de HPV oncogênicos, não presentes nas formulações (NICOL et al., 2015). Com isso vale ressaltar que, mesmo as mulheres vacinadas, quando alcançarem a idade preconizada, 25 a 64 anos, deverão realizar o exame citopatológico preventivo a cada um ano e, após exames consecutivos normais, o intervalo para a repetição do exame pode aumentar para três anos (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA, 2016).

As vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo HPV são eficazes para prevenir as neoplasias intraepiteliais em mulheres que não tenham infecção prévia pelos tipos virais constituintes nas vacinas (ARAUJO et al., 2013). As vacinas bivalente e quadrivalente demonstraram 100% de eficácia na prevenção de lesões pré-cancerosas secundárias às infecções pelos sorotipos 16 e 18, além de demonstrar eficácia na proteção cruzada para os tipos sorotipos 31 e 45 (POMFRET; GAGNON JUNIOR; GILCHRIST, 2011).

A aplicação da vacina é dos melhores meios de prevenção contra o HPV. Porém, seja pela falta de conhecimentos ou pela impossibilidade econômica de aquisição, a vacina é, na maioria das vezes, inacessível para população brasileira (ENCINA; ALVES, 2011). No entanto, existem várias

controvérsias que cercam o cumprimento da vacinação, por exemplo, a não divulgação de campanhas pelos órgãos governamentais de saúde (NICOL et al., 2015). A falta de orientação e prevenção da população torna-se preocupante, por isso, a necessidade que sejam realizados projetos para a orientação da população ensinando-as como se prevenir contra essa doença (ENCINA; ALVES, 2011). Isso significa não apenas selecionar e transmitir informações cientificamente corretas sobre o HPV, mas fazê-lo de acordo com a capacidade dos diferentes níveis sociais acessarem e processarem tais informações. Esta tem sido uma crescente preocupação no âmbito da saúde pública, inclusive nos países desenvolvidos (SORENSEN et al., 2012).

Maharajan et al. (2015) fizeram um estudo entre alunos de uma faculdade de medicina privada da Malásia, para identificar as similaridades e diferenças entre o conhecimento sobre o HPV e suas atitudes em relação à vacinação. Os resultados encontrados indicam que 75% dos participantes estão dispostos a receber a vacinação e que o conhecimento sobre o HPV interfere na decisão. A disposição de tomar a vacina contra o HPV é proporcional ao nível de conhecimento que se tem sobre o assunto e o programa nacional de imunização tem associação significativa com a aceitação da vacina contra o HPV entre os seus participantes (EZAT et al., 2013).

Uma pesquisa realizada em uma escola no Brasil, no município de São Gonçalo, Rio de Janeiro, por Gonçalves et al. (2014) relata a experiência da atividade que está sendo trabalhada no Programa Institucional de Bolsa de Iniciação à Docência (PIBID) com alunos da Educação Básica, onde o assunto HPV foi introduzido por meio de palestras e outras atividades para meninos e meninas de 11 a 18 anos e também para alguns professores da instituição. Grande parte dos alunos não tinha conhecimento prévio do que seria a doença, como era transmitida e outras informações básicas, mostrando uma carência de conhecimento em relação ao assunto.

Outro grande problema é a falta de conhecimento, por conta de educadores. Essa questão é demonstrada no estudo de Netto et al. (2007), que avaliou o conhecimento de 157 professoras de 10 escolas diferentes da rede pública sobre o HPV. Nos resultados obtidos, 70,1% das professoras não

tinham conhecimento sobre o HPV e, avaliando outra pergunta 86,1% dos professores afirmaram não saberem nada sobre o HPV. Se os mesmos não possuem conhecimento sobre o HPV, não podem exercer práticas de ensino para a prevenção dessa doença.

Uma pesquisa feita em São Vicente (SP), entre maio e setembro de 2013, distribuiu um questionário em 16 bairros da região para avaliar a percepção sobre transmissão, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção contra o HPV. Os resultados indicaram que a percepção dos participantes da pesquisa sobre a doença é superficial, existindo falta de conhecimento em relação à manifestação clínica, predisposição ao câncer do colo do útero e existência da vacina preventiva (ALMEIDA; SILVA; LINCOLN-DE-CARVALHO, 2014). Isso é algo que deve ser mudado imediatamente, para que ocorra a diminuição dos casos dessa DST no Brasil (NETTO et al.; 2007).

Segundo dados do INCA para o ano de 2016, no Brasil, são esperados 16.340 casos novos de câncer do colo do útero, com um risco estimado de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres. O câncer do colo do útero é o segundo mais incidente nas Regiões Norte (23,97/100 mil), Centro-Oeste (20,72/100 mil) e Nordeste (19,49/100 mil); na Região Sudeste (11,30/100 mil), ocupa a terceira; e, na Região Sul (15,17 /100 mil), a quarta posição.

O câncer do colo do útero, é considerado um importante problema de saúde pública. De acordo com a última estimativa mundial, em 2012, ocorreram 527 mil casos novos e 265 mil óbitos em mulheres decorrentes dessa neoplasia. Cerca de 70% dos novos casos diagnosticados de câncer do colo do útero ocorreram em regiões menos desenvolvidas do país e 87% dos óbitos decorrentes ocorreram em países em desenvolvimento. A última informação para mortalidade, no Brasil, aponta que ocorreram 5.430 mortes por câncer cervical em mulheres no ano de 2013. Ao longo das últimas três décadas, a taxa de incidência do câncer do colo do útero vem diminuindo na maioria dos países em processo de transição socioeconômica e a sobrevida para esse tipo de câncer tem aumentando ao longo dos anos. Esse fato reflete, principalmente, implantação de programas de prevenção. Contudo, no Brasil, a taxa de estimativa para o câncer cervical persiste em aumentar, passando de

15,33 casos a cada 100 mil mulheres estimados para o ano de 2014, para 15,85 casos a cada 100 mil mulheres estimados para 2016 (INCA, 2016).

Atualmente, é incontestável o fato de o câncer ainda ser um problema de saúde pública no Brasil, então as prevenções devem ser padronizados e as orientações devem ser dadas para enfrentar esse problema. (Instituto do HPV, 2013). Com o crescente aumento de novos casos, a vacina contra o HPV como fator profilático do desenvolvimento de câncer cervical, deve ser incentivada (INCA, 2013).

Segundo Zardo et al. (2014) no Brasil, menos de 15% da população feminina está envolvida em algum programa de prevenção do câncer de colo de útero, o que explicaria, em parte, a alta taxa de incidência dessa patologia no país. Sabe-se que a vacinação é um método eficaz e de relevante custo-benefício para se combater uma doença de etiologia infecciosa, por isso é imprescindível investir em campanhas de conscientização, para que mais mulheres aceitem a vacinação e se imunizem contra o HPV.

Entende-se que a falta de conhecimento sobre a importância da vacinação contra o HPV, juntamente com o valor expressivo da vacina em rede particular, acaba influenciando no número de jovens vacinadas. As condições necessárias para que as meninas consigam realizar a vacinação nem sempre está ao alcance de todas (KRABBE et al., 2016). Por isso, a necessidade que sejam realizados projetos visando à orientação da população, ensinando-as como se prevenir contra essa doença e incentivando-as a própria vacinação e a vacinação de seus filhos (ENCINA; ALVES, 2011).

2 OBJETIVOS

Discorrer sobre a associação entre o vírus HPV e o desenvolvimento do câncer do colo do útero, assim como, abordar aspectos estruturais e composicionais da vacina contra o vírus. Realizar comparações epidemiológicas, culturais, socioeconômicas e educacionais que cerceiam a vacinação contra o HPV e do câncer cervical, analisando a interferência desses condicionantes na aceitação da vacinação.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi feita uma revisão bibliográfica em livros e artigos disponibilizados na biblioteca Padre Inocente Radrizzani, pertencente ao Centro Universitário São Camilo, em base de revistas eletrônicas como a Scielo, em bases de dado como PubMed e em buscadores como Google Acadêmico. Foram utilizados dados estatísticos disponibilizados em sites governamentais e em outras bibliotecas científicas, abordando uma literatura mais específica e discutindo os dados mais relevantes. Dados e artigos com mais 10 anos de publicação e que sejam de aspecto de atualização das informações, que não sejam publicados em revistas científicas ou em sites de impacto, foram utilizados como critério de exclusão. Dados e artigos sobre HPV, câncer do colo do útero e vacinação, que tenham menos de 10 anos para atualização das informações, de publicação em revistas científicas ou em sites de relevância científica, foram usados como critério de inclusão. Artigos e livros que contenham informações de base e consagradas, não tiveram restrição de data.

Foram utilizadas as palavras chaves: HPV, papilomavírus humano, câncer, câncer cervical, câncer do colo do útero, citologia cervical, anatomia cervical, colposcopia, colpocitologia oncótica, vacinação, vacina quadrivalente, vacina bivalente, HPV tipo 18, HPV tipo 16, HPV tipo 6, HPV tipo 11, aspectos sociais, aspectos econômicos, aspectos educacionais, educação, conhecimento sobre HPV, ambiente. Estas palavras também serão pesquisadas em inglês e espanhol.

4 DESENVOLVIMENTO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o câncer do colo do útero é considerado um importante problema de saúde pública. No ano de 2012, foram registrados no mundo cerca de 527 mil casos novos em mulheres, sendo considerado o quarto tipo de câncer mais comum nessa população (INCA, 2015).

A ligação entre o câncer cervical e a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) têm sido bem descrita (MAHARAJAN et al., 2015). Existem muitos tipos de HPV, entretanto, a maioria não é cancerígena. Apenas uma pequena proporção de infecções com determinados tipos de HPV podem persistir e evoluir para o câncer (OMS, 2016). Geralmente, as infecções consideradas de baixo grau, principalmente causadas HPV tipo 6 e 11, desaparece poucos meses após a aquisição, sem qualquer intervenção e, em cerca de 90% dos casos, o indivíduo está completamente livre do vírus em aproximadamente dois anos (CARVALHO, 2010).

O HPV é a infecção viral mais comum do trato reprodutivo feminino (OMS, 2016). Os HPV tipos 16 e 18, considerados de alto risco, são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de câncer de colo do útero, sendo o HPV 16 responsável por mais da metade dos casos em todas as regiões do mundo, inclusive no Brasil (INSTITUTO DO HPV, 2013).

4.1 Trato genital feminino

A vagina é um órgão com comprimento aproximado de 10 centímetros, composta por um tubo fibromuscular que se comunica com o canal cervical e, em sua extremidade superior, envolve todo colo do útero (TORTORA; DERRICKSON, 2010). A parede vaginal é formada por três camadas: a camada interna, constituída por um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado; a muscular, composta por músculo liso e a adventícia, composta por tecido conjuntivo denso (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

O útero é um órgão muscular, côncavo e de paredes espessas, medindo aproximadamente sete centímetros de comprimento, cinco centímetros de largura e dois centímetros e meio de espessura. Ele é dividido em corpo e colo uterino (TORTORA; DERRICKSON, 2010). O corpo uterino representa os dois terços superiores do útero e está dividido em fundo uterino, parte do corpo acima dos pontos de entrada das tubas uterinas, e o istmo, região constricta do corpo logo acima do colo uterino (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014).

Três diferentes camadas compõem o corpo uterino, a parede externa do corpo uterino constitui o perimétrio, que é sustentado por uma fina camada de tecido conjuntivo; miométrio, formado por músculo liso, e o endométrio, revestido por um tecido glandular onde ocorre a implantação do óvulo e sofre ação hormonal, mediada pelos ovários (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013). O colo uterino é a extensão inferior do útero e projeta-se na parede anterior da vagina. A comunicação entre a cavidade uterina interna e a vagina é feita pelo óstio uterino, o qual é revestido de tecido glandular diferenciado e definido como endocérvice, correspondente ao canal endocervical. A porção externa do colo uterino é denominada ectocérvice (MCKEE, 1997).

O epitélio escamoso estratificado não queratinizado reveste a vagina e o colo uterino na região ectocervical (TORTORA; DERRICKSON, 2010). É formado por quatro camadas de células, sendo elas basais, parabasais, intermediárias e superiores (CARVALHO, 2009). Esse epitélio, na idade reprodutiva, responde a dois hormônios secretados pelos ovários, sendo que, o primeiro, a progesterona estimula à proliferação e, o segundo, o estrógeno proporciona a diferenciação celular do epitélio escamoso que compõe o canal vaginal. Estes hormônios também interferem no epitélio glandular uterino, a espessura destas camadas celulares varia conforme a quantidade de hormônios secretados durante o período menstrual e, havendo suspensão dos mesmos, ocorre à descamação do epitélio, processo conhecido como menstruação (TORTORA; DERRICKSON, 2010).

Desde a camada vaginal mais profunda até as mais superficiais, o processo de maturação dessas células está relacionado às suas modificações morfológicas. A camada mais profunda é composta pelas células designadas

basais, que são pequenas, arredondadas, basófilas, com núcleo volumoso, central e alta relação núcleo/citoplasma (TAKAHASHI, 1982). É a camada metabolicamente mais ativa, sofrendo muitas mitoses e responsável pela renovação do epitélio. Por ser a camada mais profunda e estar fortemente ligada a membrana basal, essas células não sofrem descamação, salvo em processo cancerígeno (SILVA NETO, 2012).

A camada acima da basal é composta por células designadas parabasais (Figura 1), maiores que as basais, com o citoplasma um pouco mais abundante, arredondado, basófilo e denso. Seu núcleo ainda é grande, mantendo alta a relação núcleo/citoplasma (MCKEE, 1997). São vistas, principalmente, em quadros de atrofia, onde há falta de hormônios ovarianos sexuais, como na menopausa, lactação e gestação (SILVA NETO, 2012).

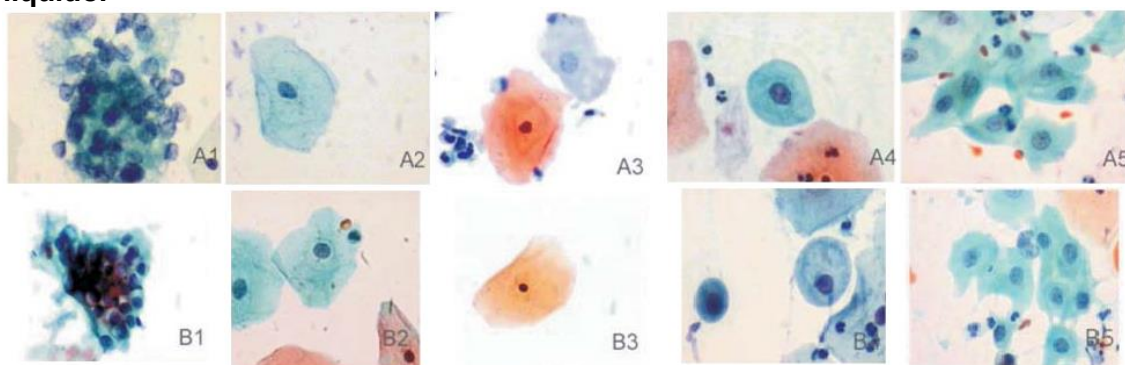
A camada média é composta de células designadas intermediárias (Figura 1), estas possuem forma de oval a poligonal, com citoplasma abundante, translúcido e normalmente cianófilo, apresentando dobras (MCKEE, 1997). Comparado às células parabasais, seu núcleo é menor, com cromatina levemente granular, alto teor de glicogênio e descamação em aglomerados (TAKAHASHI, 1982).

A camada mais alta e com células mais diferenciadas, é composta por células denominadas superficiais (Figura 1). Estas possuem um citoplasma abundante, arredondado, translúcido e, passam de basófilas para eosinófilas. Quanto mas seus núcleos se tornam densos, centralizados e picnóticos, se estabelece uma baixa relação núcleo/citoplasmática. Essa célula não possui metabolismo e nem junções celulares, por isso descamam facilmente e podem ser vistas de forma isolada esfregaços cervicovaginais (CARVALHO, 2009).

O canal endocervical é formado por um epitélio cilíndrico simples ciliado e possui estruturas tubulares secretoras de muco. A atividade secretora é controlada pelo estrogênio, e sua produção máxima ocorre quando há a ovulação (SILVA NETO, 2012). Essa secreção de muco é muito importante para manter a umidade vaginal, já que este não possui células glandulares (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014).

As células que compõe o epitélio glandular são chamadas de endocervicais (Figura 1). Elas são alongadas e cilíndricas, com núcleo redondo ou oval, excêntrico e cromatina finamente granular. Seu citoplasma é basófilo e podem apresentar vacuolizações (TAKAHASHI, 1982). Geralmente, não descamam e aparecerão em blocos nos esfregações cervicovaginais por serem arrancadas durante a coleta e por isso aparecerão em blocos, constituindo arranjos denominados “favo de mel”, quando vistas de cima, e “paliçada”, quando vistas lateralmente (CARVALHO, 2009).

Figura 1 – Células epiteliais cervicais em preparações convencionais e em meio líquido.



Células em preparações convencionais (A) e em meio líquido (B). Estão representadas células glandulares endocervicais (A1 e B1), escamosas intermediárias (A2 e B2), escamosas superficiais (A3 e B3), escamosas parabasais (A4 e B4) e escamosas metaplásicas (A5 e B5).

Fonte: (MACHADO; NASCIMENTO; LEONART, 2008).

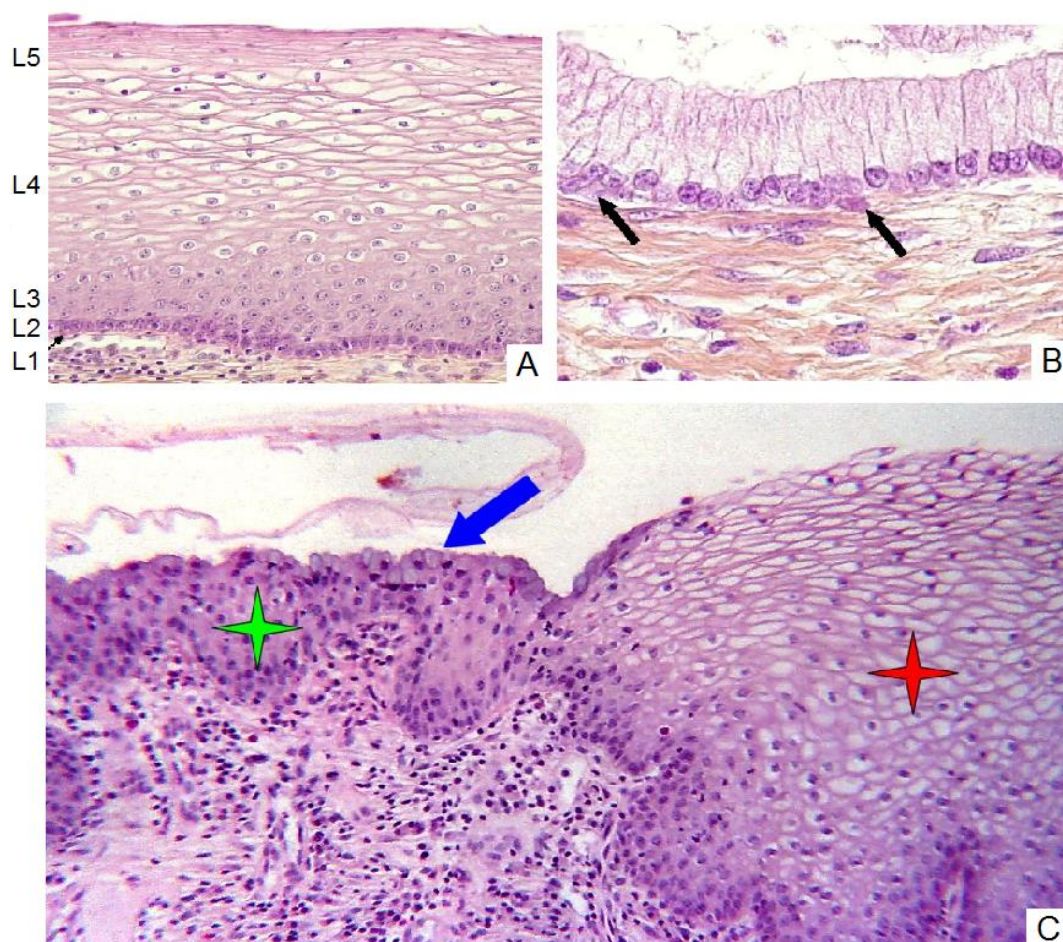
A zona de encontro dos epitélios da ectocérvice e da endocérvice é denominada de junção escamo-colunar (JEC) (Figura 2). A sua localização, em relação ao óstio uterino, pode ser alterada por diferentes fatores como estímulos hormonais, relacionados a idade, gravidez, entre outros (SILVA NETO, 2012). Quando há exposição do epitélio endocervical ao canal vaginal, ele é designado de epitélio ectópico. A exposição contínua deste epitélio a microbiota, acidez vaginal, traumas mecânicos, entre outros, leva a uma substituição das células, transformando-o em um epitélio de transição, designados de metaplásico (Figura 1). O encontro dos epitélios cilíndrico endocervical e do epitélio escamoso vaginal é chamado de zona de transformação. (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014).

Durante a coleta de material para os diagnósticos de lesões neoplásicas é importantíssimo que haja o reconhecimento desta área no colo uterino

durante a coleta, para de ocorra sua devida representação no esfregaço cervicovaginal a ser avaliado, pois, é a região mais sujeita a infecção pelo HPV e onde ocorre a maior parte das lesões, que podem evoluir para uma neoplasia (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014).

O organismo necessita de mecanismos de defesa celulares e humorais para que se tenha um estado de proteção eficiente contra patógenos. Esses mecanismos, denominam-se sistema imune. As respostas imunológicas podem ser divididas em duas grandes classes, as inatas e as adaptativas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

Figura 2 – Corte histológico dos epitélios cervicais.



A – Epitélio escamoso estratificado composto de membrana basal (L1) e células basais (L2), parabasais (L3), intermediárias (L4), células superficiais (L5). B – Epitélio glandular endocervical (setas) e logo abaixo é possível observar algumas células de reserva. C – O encontro do epitélio escamoso estratificado (estrela vermelha) e glandular endocervical (estrela verde) formando a JEC (seta azul).

Fonte: (FRAPPART et al., 2004).

A resposta inata é quase imediata, levando apenas algumas horas para se manifestar. Contudo, por ser uma resposta primária, é limitada e pouco específica (KINDT; GOLDSBY; OSBORNE, 2008). No trato genital feminino é composta pela barreira epitelial onde as células escamosas se ligam pelas zonas oclusivas e impedem, quando íntegra, a passagem de micro-organismos. Células de defesa como fagócitos, principalmente neutrófilos e macrófagos, células NK, moléculas do sistema complemento, citosinas como IL-1, IL-10, IL-12, TNF, que medeiam respostas celulares e ainda moléculas com atividade microbiana, são responsáveis pela defesa primária vaginal. (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014).

A resposta adaptativa leva dias e, mais do que um tempo para ser formada. Entretanto, após seu estabelecimento, a resposta adaptativa é muito mais rápida e eficiente do que a resposta primária. Ela é formada pelos linfócitos T e B e seus respectivos produtos (KINDT; GOLDSBY; OSBORNE, 2008).

Embora a resposta imunológica seja bem orquestrada, existem fatores que podem favorecer o desenvolvimento de neoplasias cervicais como, por exemplo, o comprometimento do sistema imunológico pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (MOTA, 2012). Outros cofatores importantes no desenvolvimento destas neoplasias são: a utilização de tabaco, contraceptivos orais e mutações genéticas, assim como o polimorfismo da proteína p23 (PINTO; TULIO; CRUZ, 2002). Segundo o estudo de Fedrizzi (2011), fatores como comportamento sexual, crença religiosa, tabagismo, paridade, anticoncepção, entre outros, podem ser responsáveis pela diferença da prevalência do vírus entre as diversas regiões do mundo.

O principal fator de risco, para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, é a infecção pelo HPV. Infecções persistentes por esse vírus podem levar às transformações celulares que, progressivamente, podem evoluir para lesões intraepiteliais precursoras do câncer do colo do útero. Estas lesões, se não diagnosticadas e tratadas oportunamente, evoluem para o câncer do colo do útero (INCA, 2015).

4.2 Papilomavírus humano

A infecção por HPV é doença sexualmente transmissível (DST) mais comum. Ao redor do mundo, há em torno de 600 milhões de pessoas infectadas. Entre 75% e 80% da população adquirem um ou mais tipos de HPV em algum momento da vida e, em todo o mundo, cerca de 10% das mulheres têm HPV sendo que, entre 30% a 50% delas, são menores de 25 anos. No Brasil, estima-se entre nove e dez milhões de pessoas portadoras do vírus, com 700 mil novos casos a cada ano. Na faixa da população sexualmente ativa, estima-se que 80% contrairão HPV durante a vida, causando doenças significativas (INSTITUTO DO HPV, 2013).

Os HPV pertencem à família *Papillomaviridae*. São vírus com aproximadamente, 50 nm de diâmetro, não envelopados, possuem capsídeos icosaédricos formados por 72 capsômeros pentâmeros que envolvem uma única molécula de DNA dupla-fita, circular com cerca de 8.000pb (CAVALCANTI; CARESTIATO, 2006).

Atualmente, existem mais de 200 tipos identificados de HPV, dentre os quais, mais de 100 foram completamente sequenciados e outros 120 foram parcialmente sequenciados (FEDRIZZI, 2011). Apenas 40 tipos de HPV infectam o trato genital feminino e eles são subdivididos de acordo com o seu potencial oncogênico. São considerados HPV de baixo risco, aqueles que promovem doenças de natureza benigna, como verrugas e lesões intraepiteliais de baixo grau. Os de alto risco são aqueles responsáveis por lesões intraepiteliais de alto grau e carcinoma invasivo (SILVA NETO, 2012).

Os HPV de importância epidemiológica considerados de alto risco oncogênico são os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26, 53, 66 e 73 (SANTANA et al., 2008) enquanto os HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 70, CP6108 são de baixo risco (FEDRIZZI, 2011).

O genoma viral é dividido em três regiões: *long control* (LCR ou regulatória), *early* (E ou precoce) e *late* (L ou tardia) (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2002). As regiões *early* e *late* são divididas em genes, sendo oito genes para a região *early* (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 e E8) e dois genes para a

região *late* (L1 e L2), respectivamente. A LCR está localizada entre os genes L1 e E6 e, é nessa área em que se ligam fatores de transcrição celulares e virais, estes últimos responsáveis por controlar a transcrição e a replicação do vírus (SILVA NETO, 2012).

O ciclo de vida do HPV e a diferenciação do epitélio escamoso estão intimamente ligados (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014). A infecção viral pode gerar lesões clínicas localizadas, subclínicas ou latentes. O HPV, de um modo geral, segue o ciclo produtivo clássico: absorção, penetração, transcrição, tradução, replicação do DNA, maturação e a liberação dos vírions (CAVALCANTI; CARESTIATO, 2006).

Os HPV infectam as células basais imaturas do epitélio escamoso em áreas de ruptura do epitélio ou células escamosas metaplásicas imaturas, presentes na JEC. Durante a infecção, as proteínas virais estimulam o processo de divisão e diminuem o processo de diferenciação celular (KUMAR et al., 2010).

Ao chegar ao núcleo da célula hospedeira, o genoma viral pode ficar em sua forma epissomal e ativar o promotor dos genes precoces. Em uma célula infectada é possível encontrar de 50 a 100 cópias de DNA epissomal (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014). Conforme ocorre a mitose das células basais, o genoma viral é dividido entre suas células filhas que, ao entrarem em processo de diferenciação, levam o vírus até as camadas superficiais (BRASILEIRO FILHO, 2011).

A partir do momento que ocorre a transferência do vírus até as camadas mais superficiais, o promotor do genoma viral ativa a transcrição dos genes tardios, o DNA viral é, então, empacotado em novos capsídeos e, à medida que o epitélio descama, a progênie viral é liberada, dando continuidade ao ciclo ativo do vírus (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014).

As proteínas virais têm o importante papel de controlar o ciclo biológico do vírus. Inicialmente, são transcritas as proteínas E6 e E7, as quais ativam o ciclo celular interferindo na função de dois importantes genes supressores de

tumor, o que codifica a proteína do retinoblastoma (pRB) e o responsável pela tradução da p53, proteína responsável pelo controle do ciclo celular e apoptose, ela pode levar à uma proliferação celular incontrolada, ao acúmulo de DNA mutado e, por fim, ao câncer. (Dornelas et al., 2009; KUMAR et al., 2010). Isso se dá, por meio da ligação e inativação das proteínas supressoras de tumor, alteração das ciclinas celulares e quinases dependentes de ciclinas (CDK) (CAVALCANTI; CARESTIATO, 2006).

A proteína E7 forma um complexo com a forma ativa, hipofosforilada, da pRB. Essa ligação estimula a fosforilação da pRB, que libera o fator de transcrição E2F, esse fator induz a transcrição de genes importantes no controle da divisão celular, promovendo a progressão do ciclo celular, atuando nas fases G1 e S, e dando continuidade ao ciclo celular. A pRB hipofosforilada, normalmente inibe a entrada na fase S, pois, o fator de transcrição E2F permanece ligado ao promotor. Porém, este fator é inibido pela oncoproteína E7 (OLIVEIRA et al., 2003; KUMAR et al., 2010). A proteína E6 do HPV liga-se à p53, marcando-a para degradação por proteólise dependente de ubiquitina. A p53 controla a progressão do ciclo celular, estimula a apoptose e favorece o reparo do DNA. Estas funções ficam inibidas quando ocorre essa ligação (BRASILEIRO FILHO, 2011).

Em seguida, são sintetizados os produtos dos genes E1 e E2. A proteína E2 tem papel importante no processo por bloquear a transcrição dos genes E6 e E7. Esta regulação negativa controlada por E2, resulta na síntese normal das proteínas p53 e pRB, permitindo assim, a continuação normal do processo de diferenciação celular (CAVALCANTI; CARESTIATO, 2006).

A proteína E1 liga-se ao sítio de origem da replicação viral localizado na LCR e, a partir dessa ligação, tem início a replicação do genoma viral como elemento extracromossômico, durante a fase S do ciclo celular (BRASILEIRO FILHO, 2011). O produto do gene E5 induz o aumento da resposta celular de proliferação e diferenciação. A proteína E4 tem um papel importante na maturação e na liberação das partículas dos HPV, pois, gera um colapso da rede de citoqueratina, resultando no aspecto típico das células infectadas pelo HPV, chamadas de coilócitóticas (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2002).

Tabela 1 – Função das proteínas do HPV.

Proteína Viral	Função
Precoces	
E1	Controle da replicação e transcrição viral Recrutamento de polimerases e proteínas acessórias Atividade de helicase
E2	Auxilia o processo de replicação e regulação da transcrição dos genes precoces virais Recrutamento de polimerases e proteínas acessórias
E3	Função desconhecida
E4	Expressa nos queratinócitos, se ligando a queratina e desestabilizando o citoesqueleto formado Maturação e liberação das proteínas virais
E5	Previne a acidificação endossomal Liga-se a receptores de fatores de crescimento aumentando a transdução de sinal Diminui a expressão de moléculas HLA de classe I
E6	Induz a transformação celular Altera a atividade de proteínas que controlam proliferação, apoptose, adesão e crescimento celular Induz a degradação de p53 e outras proteínas do ciclo celular
E7	Induz a transformação celular Altera a atividade de proteínas que controlam proliferação, apoptose, adesão e crescimento celular Induz a degradação de pRb e outras proteínas do ciclo celular
E8	Função desconhecida
Tardias	
L1	Principal componente do capsídeo viral correspondendo a 80% do conteúdo proteico viral
L2	Proteína secundária do capsídeo viral Liga-se ao DNA facilitando o transporte da L1 para o núcleo

Fonte: (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014), (SANTOS; RAMOS; WIGG, 2002).

No final do processo, os genes L1 e L2 codificam as proteínas do capsídeo, sendo as partículas virais montadas no núcleo. Os vírions são liberados com a descamação do epitélio (BRASILEIRO FILHO, 2011). Na tabela 1 estão exemplificadas algumas das funções das proteínas do HPV.

No final do processo, os genes L1 e L2 codificam as proteínas do capsídeo, sendo as partículas virais montadas no núcleo. Os vírions são liberados com a descamação do epitélio (BRASILEIRO FILHO, 2011). Na tabela 1 estão exemplificadas algumas das funções das proteínas do HPV.

A infecção persistente pelo vírus é uma das formas mais comuns em causar transformação maligna do epitélio e isso, pode ocorrer por um déficit do sistema imune, mas, esse é um processo demorado que pode levar décadas (PIATO, 2002).

Na maioria das vezes, quando o genoma viral está na forma episomal, são observadas lesões pré-cancerosas e quando o genoma está integrado no DNA do hospedeiro são observadas lesões de alto grau (PIATO, 2002). O tipo mais frequente de integração, identificada em lesões de alto grau nos carcinomas do colo uterino, são aquelas que interrompem o gene E2. Quando esse gene está íntegro, ele reprime os genes precoces e controla diretamente a quantidade de carga viral. Ao ser interrompido, os genes E6 e E7 são expressos de maneira descontrolada, causando um aumento na capacidade proliferativa celular e facilitando o desenvolvimento de uma neoplasia (SILVA NETO, 2012).

4.3 Câncer cervical

Mais da metade dos tumores do colo uterino positivos para o HPV 16 apresentam o genoma viral integrado ao genoma humano e, naqueles positivos para o HPV 18, essa porcentagem é ainda maior. Desta forma, acredita-se que a integração dos genomas favoreça a transformação celular (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014). Assim, a história natural do carcinoma do colo uterino pode ser dividida em três fases: a primeira, em que há a infecção por HPV sem

outras manifestações detectáveis; a segunda, quando estão presentes as alterações morfológicas das células do epitélio do colo uterino, caracterizando as lesões intra-epiteliais; e a terceira, com a presença de lesão atravessando a membrana basal do epitélio (RAMA et al., 2006).

O exame de colpocitologia oncótica ou, conhecido popularmente como exame de Papanicolaou, é um método manual realizado por profissionais enfermeiros e médicos que permite a identificação de células sugestivas de pré-invasão, até lesões malignas. A técnica de Papanicolaou consiste em uma coloração multicrômica de lâminas contendo células do epitélio cervical e vaginal esfoliadas (JORGE, et al, 2008). O exame de Papanicolaou é conhecido internacionalmente e é considerado o instrumento mais adequado, prático e barato para o rastreamento do câncer de colo de útero. O exame tem seu valor tanto para prevenção secundária quanto para o diagnóstico, pois, possibilita a descoberta de lesões pré-neoplásicas e da doença em seus estágios iniciais (MACHADO; VARGAS, 2012).

A citologia esfoliativa cervical pode ser feita de maneira convencional ou em meio líquido (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014). A citologia convencional é um método de baixo custo, simples e de fácil execução (SANTANA et al., 2008), porém, permite o aproveitamento apenas de 20% do material colhido, e o restante é perdido juntamente com os materiais de coleta (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014). O custo da citologia de meio líquido é significativamente maior que da citologia convencional, todavia, reduz a incidência das citologias de diagnóstico insatisfatórias, permite a utilização do material remanescente para realizar testes de biologia molecular (DERCHAIN; LONGATTO FILHO; SYRJANEN, 2005), garantindo aproveitamento total do material, preservação das amostras por mais tempo e, não há sobreposição celular na lâmina. (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2014)

Nos casos com resultados anormais do exame de Papanicolaou, a colposcopia é indicada para saber a localização precisa das lesões precursoras do câncer de colo do útero. Para isso, pode-se utilizar o ácido acético a 5%, e nas áreas de acetobranqueamento (Figura 3), é feita a biópsia. O teste com a solução de lugol ou Schiller também pode ser realizado e a biópsia é feita nas

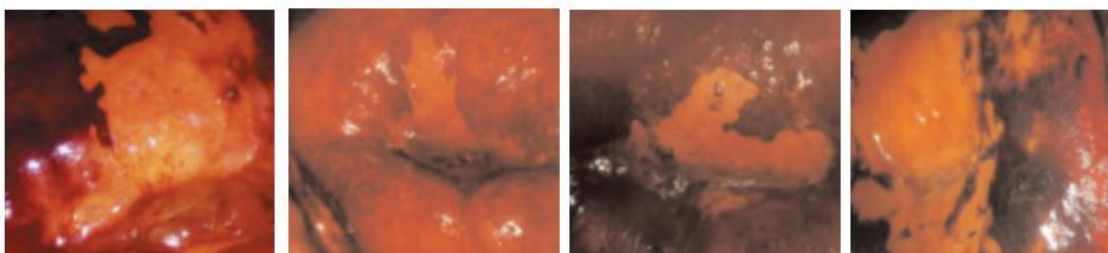
áreas não coradas chamadas de áreas iodo negativas (Figura 4) (CARVALHO, 2010). Essa técnica permite o estudo anatomopatológico de amostra representativa da lesão, mas não sendo capaz de identificar o HPV e nem o tipo do HPV, o que se obtém apenas pelas técnicas de biologia molecular (CASTRO et al., 2009).

Figura 3 – Fotos tiradas durante exame de colposcopia de colos uterinos demonstrando as áreas acetobrancas destacadas após a adição de ácido acético a 5%.



Fonte: (IARC, 2004).

Figura 4 – Fotos tiradas durante exame de colposcopia de colos uterinos demonstrando as áreas iodo negativas destacadas após a adição da solução de Schiller.



Fonte: (IARC, 2004).

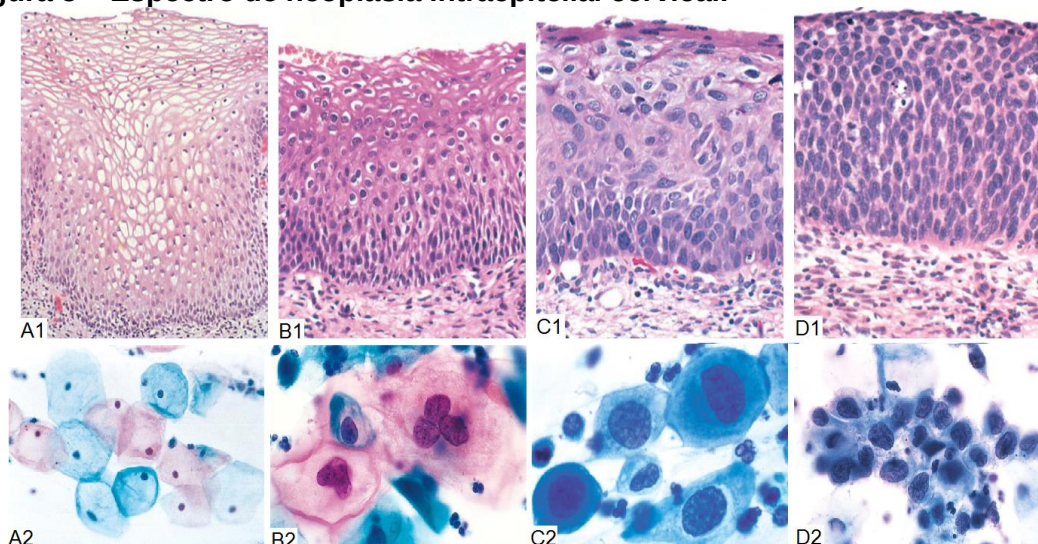
A biologia molecular é a metodologia mais específica para a detecção do HPV, ela se fundamenta principalmente na pesquisa de DNA, RNAm e proteínas. Os testes mais consagrados são a captura híbrida de segunda geração, hibridização da captura híbrida, genotipagem por *microarrays*, e *southern blot* (SILVA NETO, 2012). O teste de hibridização molecular é o método escolhido para a confirmação da presença do DNA do HPV em esfregaços e amostras de tecido (CASTRO et al., 2009). Esse método, em alguns países, tem sido indicado como teste adjunto ao exame de Papanicolaou (DERCHAIN; LONGATTO FILHO; SYRJANEN, 2005).

Células alteradas, presentes no exame de Papanicolaou, são divididas em graus de gravidade relacionados diretamente à proporção em que o epitélio

cervical é substituído por células atípicas. Essas atipias consistem em uma relação núcleo/citoplasmática aumentada e um padrão irregular da cromatina das células esfoliativas. O cientista George Nicholas Papanicolau, em 1943, propôs a primeira classificação utilizada nos exames de colpocitologia, designadas em classe I – ausência de células atípicas ou anormais, classe II – citologia atípica sem evidência de malignidade, classe III – citologia sugerindo, sem certeza, malignidade, classe IV – citologia muito suspeita de malignidade, e classe V – citologia concluindo pela malignidade. Em 1967 Coube e Richart introduziram o conceito de neoplasia intraepitelial (NIC) (PIATO, 2002), o qual é aceito e utilizado até os dias de hoje juntamente com o Sistema de Classificação de Bethesda, proposto em 1988, que foi revisado e modificada em 2001 (SILVA NETO, 2012).

O NIC I corresponde às células atípicas que estão restritas ao terço inferior do epitélio (Figura 5 – B1), enquanto os dois terços superiores apresentam diferenciação e maturação anormal das células além de frequente coilocitose (Figura 5 – B2) (KUMAR, 2013).

Figura 5 – Espectro de neoplasia intraepitelial cervical.



Epitélio escamoso normal (A1) e células escamosas normais (A2) para comparação. NIC I – epitélio com atipias no terço inferior (B1) e células maduras com atipia coilocítica (B2); NICII – atipia progressiva e expansão do terço inferior da espessura epitelial (C1) e das células parabasais imaturas (C2); NIC III – atipia difusa, perda da maturação e expansão das células basais imaturas (D2) até a superfície epitelial (D1).
Fonte: (KUMAR et al., 2010)

No NIC II, as células atípicas ocupam os dois terços inferiores do epitélio (Figura 5 – C1), mas na porção superior observa-se maturação e diferenciação

das células com núcleos celulares atípicos e maturação citoplasmática incompleta, acometendo principalmente o desenvolvimento de células intermediárias (Figura 5 – C2) (SANTANA et al., 2008).

O NIC III corresponde ao carcinoma *in situ*. As células atípicas estendem-se por toda a espessura do epitélio (Figura 5 – D1), com um mínimo de diferenciação e maturação na superfície. As células escamosas são do tipo basal e parabasal, com alta relação núcleo/citoplasma, hipercromasia, mitoses atípicas e contornos nucleares atípicos. As células apresentam-se totalmente sem polaridade ou à semelhança da camada basal e às vezes queratinizadas (Figura 5 – D2) (MCKEE, 1997).

O Sistema de Bethesda adota uma classificação diferente e mais simples. A terminologia lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL – *Low Scamous Intraepithelial Lesion*) substituiu a terminologia NIC I. A terminologia lesão intraepitelial de alto grau (HSIL – *High Scamous Intraepithelial Lesion*) engloba as classificações NIC II e III. O quadro 1 mostra a evolução das classificações das lesões intraepiteliais (SILVA NETO, 2012).

Diversos tratamentos têm, por objetivo, reduzir ou eliminar as lesões intraepiteliais no colo do útero associadas ao HPV. Fatores como idade, sorotipo do HPV, extensão e localização das lesões irão guiar a forma de tratamento (CARVALHO, 2010). Podem ser realizados procedimentos de crioterapia, excisão eletrocirúrgica por alça, ablação com *laser*, raramente utilizada na prática, conização do colo do útero, e, como último recurso no tratamento da NIC de alto grau recorrente, a histerectomia (BEREK; NOVAK, 2014). Quando o câncer está restrito ao revestimento do colo do útero (carcinoma *in situ*), geralmente o médico é capaz de removê-lo totalmente, retirando parte do colo do útero com um bisturi ou por excisão eletrocirúrgica (INSTITUTO DO HPV, 2013). Como o câncer pode reincidir, os médicos aconselham as mulheres a retornarem ao controle e à realização do exame de Papanicolaou e da colposcopia a cada seis meses. Após dois resultados negativos, o seguimento passa a ser a cada três anos (INCA, 2015).

Quadro 1 – Evolução do sistema de classificação utilizado desde o início da realização do exame citopatológico.

Classificação Papanicolaou (1943)	Classificação Reagan (1953)	Classificação Richart (1967)	Sistema Bethesda (2001)
Classe I	Classe I	Classe I	Dentro dos limites da normalidade
Classe II	Classe II	Classe II	Alterações celulares benignas reativas ou reparativa
Classe III	Displasia leve	NIC I	LSIL
	Displasia moderada	NIC II	HSIL
	Displasia grave	NIC III	
Classe IV	Carcinoma in situ		
Classe V	Carcinoma Epidermóide	Carcinoma Epidermóide	Carcinoma Epidermóide
	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma

Fonte: (SILVA NETO, 2012).

Diante dos possíveis fatores de risco associados tanto à infecção pelo HPV quanto ao desenvolvimento de câncer por estes vírus, é de extrema importância medidas visando informar a população sobre o assunto. Lembrando que as lesões por HPV são uma DST e, portanto, devem ser prevenidas pelo uso de preservativos e escolha de parceiros mais seguros. O desenvolvimento de campanhas educativas por parte da Saúde Pública, bem como dos programas de divulgação da vacinação contra o HPV, de triagem e acompanhamento das pessoas infectadas pelo vírus, seriam medidas decisivas para o controle da infecção e, conseqüentemente, do câncer de colo uterino (CAVALCANTI; CARESTIATO, 2006).

Devido à baixa sensibilidade do teste, dados mostram que 50% dos adenocarcinomas e 25% dos carcinomas escamosos ocorreram em mulheres examinadas, mesmo em países com programa de rastreamento adequado (ARAUJO et al., 2013). Em um primeiro momento, foram desenvolvidas técnicas secundárias para detecção do HPV, como a colpocitologia,

colposcopia e testes moleculares, contudo só é possível a realização desses métodos após a infecção. Pensando nisso e em como prevenir a infecção pelo HPV, depois de identificados os sorotipos mais prevalentes do vírus envolvidos no câncer de colo uterino, foram desenvolvido instrumentos para a prevenção primária do câncer do colo uterino, criando vacinas contra os tipos oncogênicos e responsáveis por causar verrugas genitais mais prevalentes (DERCHAIN; SARIAN, 2007).

4.4 Vacinas profiláticas contra o HPV

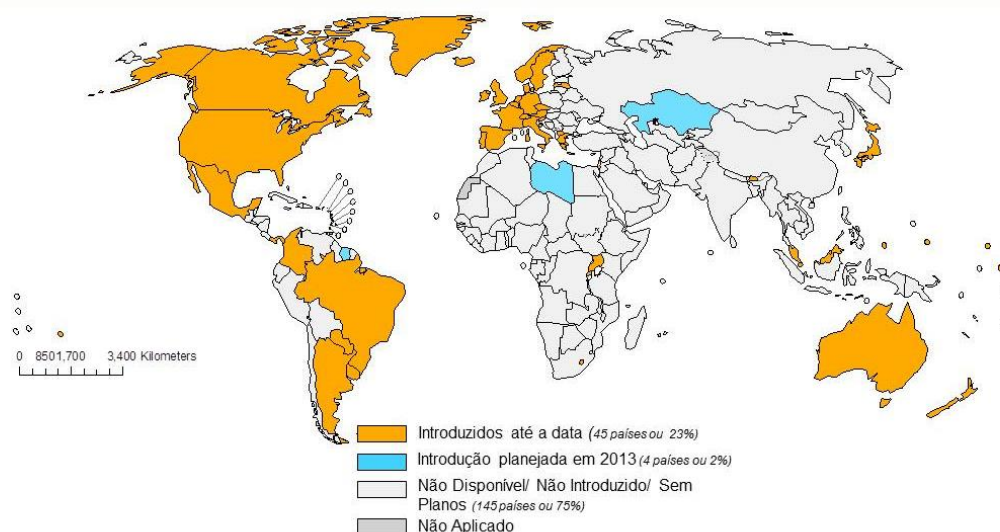
Nas últimas décadas, com o começo da biotecnologia moderna e o desenvolvimento de vacinas derivadas da tecnologia de DNA recombinante e outras abordagens tecnológicas, perspectivas e possibilidades econômicas foram abertas, o que motivou os laboratórios multinacionais a fazerem grandes investimentos em inovação de vacinas (HOMMA et al., 2011).

Pensando na prevenção, as vacinas profiláticas contra o HPV trouxeram a possibilidade de ações em nível primário, já que até então a prevenção só ocorria em nível secundário (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011). Foram desenvolvidas a partir de 1993, com o objetivo de reduzir a infecção e incidência do câncer do colo de útero. As vacinas parecem induzir títulos de anticorpos substancialmente mais elevados do que aqueles que acompanham a imunidade natural (ARAUJO et al., 2013). Em junho de 2006, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a vacina bivalente e quadrivalente, as quais passaram a ser utilizada em alguns países (Figura 6). As vacinas profiláticas possuem estudos em fase mais avançada, sendo utilizadas em seres humanos (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011). Atualmente, estão disponíveis dois tipos: a bivalente, Cervarix®, produzida no Brasil pela empresa GlaxoSmithKline, utiliza os sorotipos virais 16 e 18, e a quadrivalente, Gardasil® produzida no Brasil pela empresa Merck Sharp & Dohme, sintetizada contra os sorotipos 6, 11, 16 e 18 (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011).

O FDA orienta que ambas as vacinas disponíveis contra o HPV sejam aplicadas por via intramuscular em três doses. A bivalente depois aplicada a

primeira dose, deve-se aplicar as outras duas doses nos meses um e seis, respectivamente. Já a quadrivalente depois aplicada a primeira dose, deve-se aplicar as outras duas doses nos meses dois e seis, respectivamente. Para as duas vacinas deve-se respeitar um intervalo mínimo de quatro semanas entre a primeira e a segunda dose, 12 semanas entre a segunda e a terceira dose e 24 semanas entre a primeira e a terceira dose (ZARDO et al., 2014). Contudo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) alterou o Calendário Nacional de Vacinação e a vacina contra o HPV passou a ser aplicada em duas doses, sendo que as meninas de nove a 13 anos devem receber a segunda dose seis meses após a primeira, sem a necessidade da administração de uma terceira dose. Estudos recentes mostraram que o esquema com duas doses, nessa faixa etária, apresenta uma resposta de anticorpos semelhante a resposta imune das mulheres de 15 a 25 anos que receberam três doses. Mulheres de nove a 26 anos e portadoras do HIV devem receber o esquema de três doses (OMS, 2016).

Figura 6 – Países com programa nacional de imunização contra o HPV e introduções planejadas.



O estudo de Borsatto, Vidal e Rocha (2011) ressaltou que a vacina quadrivalente é altamente imunogênica em mulheres entre nove e 15 anos e descreveu que apenas duas doses de Gardasil®, em indivíduos nessa faixa etária, produziram títulos de anticorpos equivalentes a três doses em mulheres

entre 16 e 26 anos. Contudo, os autores ressaltaram que a sustentabilidade dessa resposta não foi avaliada.

A Vacinação de adultos também envolve obstáculos, como o alto custo, não sendo fornecida pelo sistema público de saúde (OSIS; DUARTE; SOUSA, 2014). Os preços de cada dose das vacinas são de aproximadamente, R\$ 279,05 para a bivalente e de R\$ 374,78 para a vacina quadrivalente, sem considerar o imposto sobre circulação de mercadorias e serviços (ICMS). (CMED, 2016). As reações adversas graves foram pouco prevalentes na população e os resultados demonstram que a vacina é segura também em relação a efeitos adversos graves raros (QUINTÃO et al., 2014).

. Em 2008, foram distribuídas 23 milhões de doses da vacina nos Estados Unidos, sendo que em menos de 1% das doses distribuídas foram relatados efeitos adversos. Dentre esses efeitos, 94% foram considerados como não graves, como cefaleia, náuseas e vômitos; 6% foram considerados graves, incluindo Síndrome de Guillain-Barré, choque anafilático, danos ao sistema nervoso central e morte. Entretanto, em nenhuma das mortes relatadas foi evidenciada relação com a vacina (LIN et al., 2010).

A vacina profilática estimula a resposta humoral, baseada no contato com as chamadas partículas semelhantes ao vírus (*Vírus like particles* - VLP), que se caracterizam por apresentarem morfologia semelhante ao vírus, porém, não contêm o DNA viral, molécula responsável pelos danos da infecção gerados por este agente (ZARDO et. al., 2014).

As VLP são complexos de proteínas multiméricas semelhantes aos vírions produzidos durante uma infecção natural (PATTENDEN et al., 2005). Eles não são infecciosos e são mais seguros do que as vacinas convencionais inativadas ou atenuadas, por não conterem o material genético viral (ZHAO et al., 2013). A vantagem mais significativa dessas VLP é que elas possuem epítomos de neutralização específicos do capsídeo e são uma estrutura altamente ordenada, formada a partir das subunidades proteicas do capsídeo. A expressão das proteínas do capsídeo viral L1 e L2 geram os VLP (ZARDO et. al., 2014).

O sistema Baculovírus recombinante tem sido amplamente utilizado para a produção de vacinas que utilizam VLP (VAN OERS, 2006). Esse sistema foi utilizado para a fabricação da vacina bivalente contra o HPV, a vacina contra o vírus da *Influenza*, entre outros (YAMAJI; KONISHI, 2013). Depois da produção do baculovírus recombinante, ou seja, vírus que possuem em seu material genético os genes que codificam as proteínas do capsídeo do HPV, estes infectam células do inseto *Trichoplusia ni* e produzem quantidades extremamente grandes de VLP (AL-RUBEAI, 2011). As células de insetos são facilmente cultiváveis e sua taxa de crescimento é similar a células de mamíferos (COX, 2012). No entanto, esse sistema possui várias limitações. A produção contínua de proteína é praticamente impossível porque as células do inseto hospedeiro são lisadas durante o ciclo de infecção do baculovírus. A liberação de proteínas intracelulares a partir de células lisadas pode causar a degradação das VLP por proteases e também pode complicar o processamento e a purificação de produtos (VICENTE et al., 2011).

Entre os vários sistemas de produção de proteínas recombinantes, a *Saccharomyces cerevisiae* é um dos sistemas de expressão preferidos utilizados para a produção de VLP. A levedura tem sido utilizada para produzir VLP do vírus da hepatite B humana (HBV) e do HPV. A *S. cerevisiae*, por ser um micro-organismo eucarioto, apresenta mecanismo de replicação semelhante ao de células humanas. Estudos têm mostrado que a levedura é um organismo versátil para o estudo de vírus. Muitos tipos de vírus, tanto DNA quanto RNA, podem se replicar em leveduras. As proteínas recombinantes L1 do HPV produzidos em *S. cerevisiae* possuem a capacidade de se auto-montar em VLP (KUSHNIR; STREATFIELD; YUSIBOV, 2012; LI et al., 2010; ALVES-RODRIGUES et al., 2006).

Outra vantagem do sistema de expressão em leveduras é o seu baixo custo de produção. No entanto, as VLP produzidas neste sistema são descritas como tendo baixa estabilidade estrutural, o que poderia estar relacionado à diminuição da antigenicidade e imunogenicidade. Muitas estratégias *in vitro* para aumentar a antigenicidade e imunogenicidade das VLP estão sendo desenvolvidas. No entanto, pouca atenção tem sido dada às estratégias para melhorar a qualidade e estabilidade das partículas VLP produzidas em culturas

celulares (CHANG; KIM; KIM, 2012; KUSHNIR; STREATFIELD; YUSIBOV, 2012; KIM; JIN; KIM, 2014; PATTENDEN et al., 2005).

Tabela 2 – Características das vacinas anti-HPV.

Característica	Bivalente	Quadrivalente
Nome comercial	Cervarix®	Gardasil®
Fabricante	GlaxoSmithKline	Merck and Co, Inc
Tipo	VLP L1 HPV 16,18	VLP L1 HPV 6,11,16,18
Tecnologia recombinante	Expressão com baculovírus em células de inseto (<i>Trichoplusia ni</i>)	Expressão em levedura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)
Concentração de antígeno	20 µg HPV 16 e 18	20 µg HPV 6 e 18 / 40 µg HPV 11 e 16
Adjuvante	500 µg hidróxido de alumínio + 50 µg 3-O-desacil-4' monofosforil lipídio A	225 µg sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo
Posologia	0,5 mL IM 0, 1 e 6 meses	0,5 mL IM 0, 2 e 6 meses
Indicações (Brasil)	Mulheres de 10 anos a 25 anos	Mulheres de 9 a 26 anos
Preço por dose	R\$ 279,05	R\$ 374,78

Fonte: (LIN et al., 2010), (CMED, 2016)

No Brasil, a vacina bivalente tem sido produzida por meio da tecnologia recombinante usando o sistema de expressão em baculovírus em células de insetos *Trichoplusia ni* para a obtenção das VLP contra os HPV 16 e 18 (HARPER et al., 2006). Cada dose da vacina contém cinco mililitros e possuem 20 µg de proteína L1 do HPV16 e 20 µg de proteína L1 do HPV18, o adjuvante que neste caso é composto de 3-O-desacil-4' monofosforil lipídeo A, alumínio,

cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico dihidratado e água para injetáveis (LIN et al., 2010).

A vacina quadrivalente é composta de quatro tipos diferentes de VLP derivadas das proteínas L1 do capsídeo dos HPV 6, 11, 16 e 18, e é produzida por tecnologia recombinante em leveduras do tipo *Saccharomyces cerevisiae*. Cada dose de 0,5 mL da vacina contém 20 µg de proteína L1 do HPV6, 40 µg de proteína L1 do HPV11, 40 µg de proteína L1 do HPV16 e 20 µg de proteína L1 do HPV18 adicionados ao excipiente composto por alumínio, como adjuvante sulfato hidroxifosfato de alumínio amorfo, cloreto de sódio, L-histidina, polissorbato 80, borato de sódio e água para injetáveis (GIRALDO et al., 2008). A tabela 2 demonstra as características das vacinas bivalente e quadrivalente existentes contra o HPV (LIN et al., 2010).

4.5 Sistema Imune Frente às Vacinas Profiláticas

Vacina profilática baseia-se na estimulação da resposta imunológica humoral (GIRALDO et al., 2008), gerando uma resposta específica de memória baseada em anticorpos neutralizantes contra as proteínas do capsídeo viral (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011).

Os determinantes antigênicos repetitivos sobre a superfície das VLP estimulam as células apresentadoras de antígenos (APC) mais intensamente do que subunidades ou peptídeos antigênicos livres (THÖNES et al., 2008). Além disso, devido ao seu tamanho (20-100 nm), estas partículas são preferencialmente fagocitadas pelas APC (CRISCI; BÁRCENA; MONTOYA, 2012). Consequentemente, as VLP parecem ter uma maior capacidade de estimular o sistema imunológico, levando ao desenvolvimento de uma imunidade protetora maior do que as vacinas de subunidades ou peptídeos (KIM; JIN; KIM, 2014).

O sistema imune pode ser dividido em dois tipos: sistema imune inato e sistema imune adaptativo. O sistema imune inato representa a primeira linha de defesa do organismo, sendo dependente de granulócitos e de macrófagos. O

sistema imune adaptativo é assim denominado porque aparece durante a vida do indivíduo como uma adaptação às infecções que ocorrem no decorrer do tempo, sendo específico para cada patógeno. O sistema imune adaptativo é dividido em humoral e celular (MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2010). A imunidade adquirida só irá se desenvolver após o contato com os antígenos do micro-organismo invasor. Os linfócitos são responsáveis por mediar esse tipo de resposta, sendo que, os linfócitos T são responsáveis por proporcionar a imunidade mediada por células e os linfócitos B são responsáveis pela formação de anticorpos, ou seja, promovem a imunidade humoral (HALL, 2011).

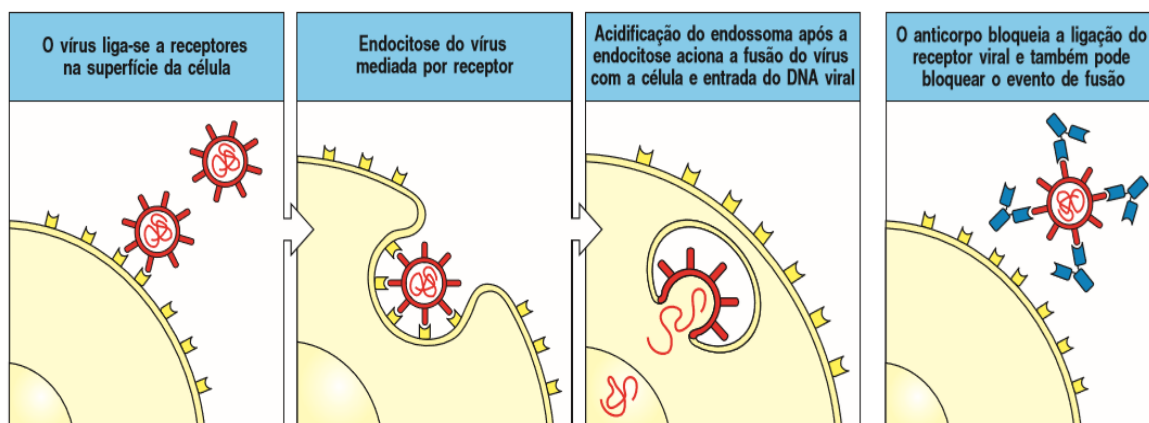
Ao invadir o organismo do hospedeiro, o patógeno é capturado pelas APC, sendo processado e apresentado, através do Complexo Principal de Histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex* – MHC), a outras células do sistema imune adquirido. Essa imunidade adquirida antígeno-específica é muito importante, uma vez que produz células T e B de memória, as quais permanecem por longo período no organismo permitindo que, após uma segunda exposição, ocorra uma resposta rápida e eficaz (GUIMARÃES et al., 2011). Quando os antígenos entram em contato com os linfócitos T e B, os mesmos reagem de forma muito específica, sendo que a maioria dos antígenos ativa as células T e B ao mesmo tempo (HALL, 2011).

As células T são um importante componente da imunidade adquirida e dividem-se em dois subgrupos de acordo com o receptor presente em sua superfície: CD4 (T helper) e CD8 (T citotóxico). As células T CD4⁺ reconhecem o complexo MHC classe II e ao serem ativadas, se proliferam e se tornam células T *helper* funcionais. Essas células secretam citocinas que induzem a diferenciação de outras populações celulares. Citocinas são proteínas secretadas por vários tipos celulares (macrófagos, leucócitos, células *natural killer* e outras) e afetam o comportamento celular por atuarem em receptores específicos de suas células alvo (JANEWAY et al., 2007). Essas substâncias são capazes de promover a ativação e crescimento de linfócitos B, a proliferação e formação de plasmócitos, os quais produzirão anticorpos. Na verdade, sem o auxílio dos linfócitos T CD4⁺, a quantidade de anticorpos produzidos pelas células B seria pequena. Existem cinco classes gerais de

imunoglobulinas designadas IgM, IgG, IgE, IgA e IgD. Os anticorpos podem agir pelo ataque direto ao invasor ou pela ativação do sistema complemento (HALL, 2011).

Os anticorpos IgG e IgA de alta afinidade podem inibir a infecção dos vírus. Estes anticorpos neutralizam o vírus bloqueando diretamente a adsorção viral e posterior penetração na célula (Figura 7). Eles podem causar alterações virais como a ruptura de sua estrutura ou interferência na fusão das membranas virais com a superfície celular (MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2010). No caso do HPV esses anticorpos neutralizantes são direcionados para as proteínas do capsídeo viral (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011). Deste modo, não há ligação entre as proteínas virais L1 com os glicosaminoglicanos encontrados na membrana basal expostas após trauma epitelial, especialmente as proteoglicanas de heparan sulfato (HSPG). De maneira geral, a interação das proteínas do capsídeo viral com a HSPG presente na membrana basal geram alterações conformacionais virais que permitem a sua invasão celular (SCHILLER; DAY; KINES, 2010).

Figura 7 - Infecção viral das células pode ser bloqueada por anticorpos neutralizantes.



Fonte: (MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2010).

Estudo realizado por Bragagnolo, Eli e Haas (2010) em diferentes países como Colômbia, França, Alemanha, Filipinas, Espanha, Tailândia e Estados Unidos, demonstrou desenvolvimento dos títulos de anticorpos anti-HPV após a aplicação da vacina quadrivalente em mulheres previamente diagnosticadas HPV-negativo. Constatou-se, então, que os títulos de anticorpos relacionados à vacina atingiram um pico máximo no sétimo mês, diminuindo paulatinamente

até a estabilidade relativa entre 24 e 48 meses. As taxas de soroconversão no mês sete foram 98,4% para o HPV 6, 98,1% para o HPV 11, 98,8% para o HPV 16 e 97,3% para o HPV 18. No 48º mês os títulos de anticorpos foram medidos novamente, 91,5%, 92%, 97,4%, e 47,9% das mulheres imunizadas foram consideradas ainda soropositivas para HPV 6, 11, 16 e 18, respectivamente. (Gráfico 1).

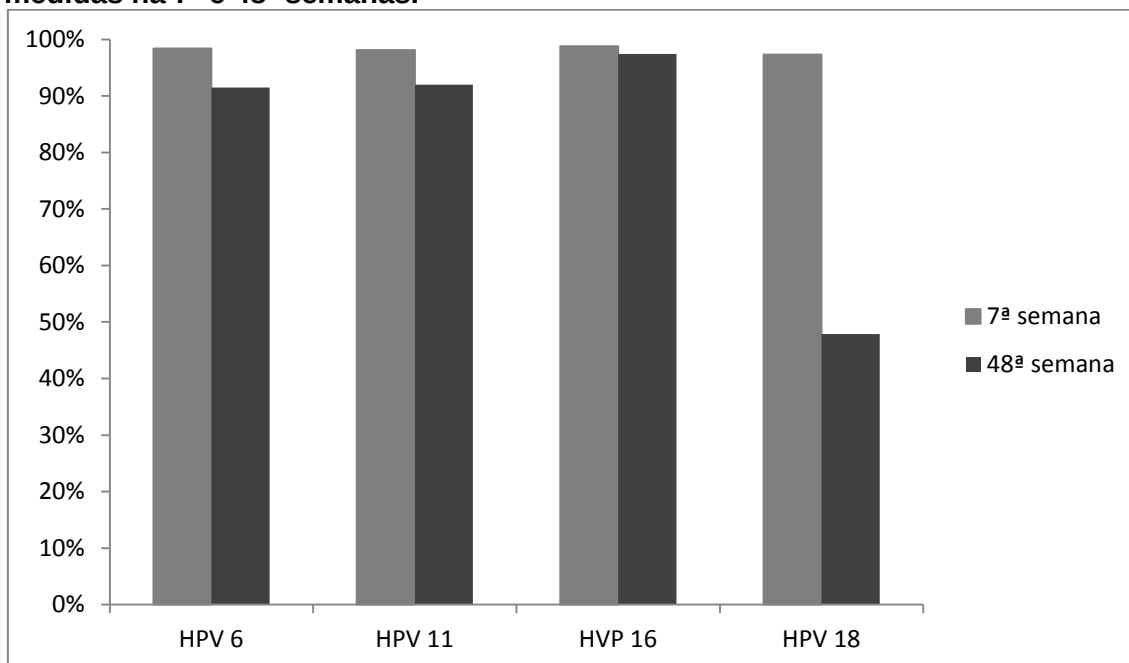
No estudo de Pomfret, Gagnon Junior e Gilchrist (2011) também se demonstrou a eficácia das vacinas anti-HVP. A vacina bivalente demonstrou 100% de eficácia na prevenção de lesões pré-cancerosas secundárias às infecções pelos tipos 16 e 18 além de demonstrar 60% e 78% de eficácia na proteção cruzada para os tipos 31 e 45, respectivamente. A vacina quadrivalente mostrou-se 100% eficaz na prevenção de NIC (I, II, III), adenocarcinoma *in situ* e nas lesões vaginais, vulvares, perianais e perianais intraepiteliais (POMFRET; GAGNON JUNIOR; GILCHRIST, 2011). A vacina quadrivalente parece proporcionar proteção cruzada parcial, em torno de 59%, contra os sorotipos 31 e 45. Apesar de esses dados ainda não estarem confirmados, também há indícios de proteção cruzada contra os tipos 33, 52 e 58 (BORSATTO; VIDAL; ROCHA, 2011).

As análises indicaram que a duração da proteção da vacina deve ser de pelo menos 15 anos para a prevenção do câncer cervical. Embora as vacinas Cervarix® e Gardasil® sejam altamente eficazes na prevenção de lesões associadas aos HPV 16 e 18, a duração da eficácia vacinal é desconhecida. Com isso, será importante dar seguimento a estas vacinas para verificar se as doses definidas são suficientes ou seriam necessárias doses de reforço adicionais (MA; RODEN; WU, 2010).

Mulheres que possuem lesões de alto grau ou tumores induzidos por HPV não geram partículas virais e, portanto, não seriam beneficiadas pela estratégia da vacina preventiva baseada em VLP. Ao penetrar na célula epitelial, o vírus se integra ao genoma celular e deixa de se replicar. A síntese das proteínas L é totalmente bloqueada, mas a síntese de algumas proteínas reguladoras, particularmente as oncoproteínas E6 e E7, permanece inalterada. Para esses casos, mostra-se necessária a busca de vacinas voltadas para o

controle das lesões induzidas pelo HPV. Tais vacinas com características terapêuticas devem privilegiar a indução de respostas imunes citotóxicas, de forma a levar ao reconhecimento e à morte de células infectadas (DINIZ; FERREIRA, 2010).

Gráfico 1 - Taxas de soroconversão relacionadas com a vacina contra o HPV medidas na 7ª e 48ª semanas.



Fonte: (BRAGAGNOLO; ELI; HAAS, 2010).

Enquanto objetivos definitivos foram alcançados no desenvolvimento de vacinas para a prevenção do HPV, o progresso geral no desenvolvimento de vacinas contra o HPV com função terapêutica tem sido mais lento (KIM; JIN; KIM, 2014). Vacinas terapêuticas estão sendo desenvolvidas direcionadas contra as proteínas E6 e E7, incluindo vacinas com vetores vivos, a base de peptídeos/proteínas, a base de células e aquelas a base de ácidos nucleicos, cada uma delas com vantagens e desvantagens. Estas vacinas que controlam a infecção fazem isso por meio da imunidade mediada por células e muitas têm mostrado resultados promissores em ambos os ensaios, pré-clínicos e clínicos (LIN et al., 2010).

A vacinação contra HPV pode reduzir a infecção adquirida por meio de relações sexuais desprotegidas em homens e em mulheres. Por esse motivo, alguns países têm recomendado a vacinação masculina, como EUA, Canadá, Áustria e Austrália. Homens que fazem sexo com outros homens têm alta taxa

de infecção pelo HPV anal e doenças associadas, e os HIV-positivos estariam em maior risco de desenvolverem o câncer anal quando comparados aos homens da população em geral. Além disso, a alta eficácia da vacina e regressão mais rápida da doença foi associada a um aumento no custo-eficácia e uma diminuição do risco de vida de câncer anal (NICOL et al., 2015).

4.6 Condicionantes para a aceitação da vacinação

Nos dias atuais, ainda existem alguns condicionantes que cercam o cumprimento da vacinação contra o HPV. Com base nesse fato, foram desenvolvidas pesquisas para avaliar o conhecimento e a aceitação da vacinação.

Pesquisa sobre conhecimento geral a respeito do HPV, realizada no município de São Vicente, analisou uma população com diferentes níveis de escolaridade. Quarenta e oito por cento dos municípios entrevistados com o ensino médio completo, 12% possuem o ensino médio incompleto, 8,25% informaram ter ensino superior concluído e 9% estavam cursando um curso superior. O estudo observou que 66,25% dos municípios haviam ouvido falar em HPV, e desses, 19% não sabiam do que se tratava e 14,75% declararam não ter conhecimentos sobre o tema. A afirmação que o HPV afeta ambos os sexos foi dada por 63,76% dos participantes. Quarenta e três por cento dos entrevistados responderam que o HPV é fator de risco para o desenvolvimento de câncer de colo de útero (ALMEIDA; SILVA; LINCOLN-DE-CARVALHO, 2014).

O índice de pessoas que declararam não saber se há vacina preventiva foi de 45,5% contra 43,7% que dizem saber que a vacina existe e, 10,75% dos municípios participantes, afirmaram não haver vacina. No que diz respeito às campanhas sobre HPV, 68% dos entrevistados afirmaram que as mesmas não são suficientes, corroborando com dados reportados na literatura. Tais dados já evidenciam lacunas no conhecimento relacionado à falta de informações disponibilizadas sobre o HPV (ALMEIDA; SILVA; LINCOLN-DE-CARVALHO, 2014).

Outra pesquisa com o intuito de analisar o conhecimento dos jovens sobre o HPV foi realizada no Campus da Baixada Santista da UNIFESP, que oferece cursos voltados para a formação de profissionais da área da saúde como Nutrição, Psicologia, Terapia Ocupacional, Fisioterapia e Educação Física. O estudo contou com a colaboração dos estudantes do primeiro e terceiro anos de faculdade dos cursos acima citados. Entre os alunos do primeiro ano, o HPV foi citado por 35,6% ocupando a quarta posição de importância em DST deles, 62,8% dos alunos do 3º ano colocaram o vírus como a terceira mais importante. O nível de conhecimento do HPV variou em 54,1% entre os alunos do primeiro ano e 85,4% entre os alunos do terceiro. Mais de 55% dos alunos em um todo não responderam a pergunta sobre agravos associados à infecção pelo HPV (COSTA; GOLDENBERG, 2013).

Dentre aqueles que responderam a questão, 29,1% dos alunos do primeiro ano e 39,3% do terceiro ano, afirmaram que, o HPV pode levar ao câncer de colo de útero, sinalizando a desinformação prevalente a respeito do assunto (COSTA; GOLDENBERG, 2013).

A prevenção por meio da vacina foi mencionada, espontaneamente, por cerca de 17% dos alunos de ambos os sexos. Quando informadas sobre a capacidade de proteção da vacina, mais de 90% das alunas, tanto do primeiro quanto do terceiro ano, expressaram a disposição para recebê-la. Proporção significativa de alunos referiu que obtiveram conhecimento sobre o HPV via meios de comunicação, 30,4% do primeiro ano e 40,2% do terceiro ano, seguido da escola/professores, 26,6% e 27,3%, respectivamente. Mais de 90% dos estudantes afirmaram que gostariam de obter informações sobre DST/HPV. O nível de desconhecimento sobre as consequências acarretadas pelo HPV assume proporções particularmente elevadas. Pequena proporção de alunos mencionou a vacina como recurso preventivo, particularmente no segmento masculino (COSTA; GOLDENBERG, 2013).

Vacinas contra o HPV são dirigidas principalmente às crianças e adolescentes, portanto, os pais, desempenham um papel importante na tomada de decisão sobre a vacinação de suas filhas (KILIC et al., 2012). Estudo realizado nos municípios de Bom Jesus do Itabapoana - RJ e Bom Jesus do

Norte – ES, objetivou conhecer a opinião de pais e ou responsáveis sobre a utilização da vacina em meninas, e demonstrou que, os motivos relacionados à aceitação dos pais em vacinar suas filhas foram, em 61% dos que responderam ao questionário, acreditavam que a vacina contra HPV tenha eficácia, 18% o fez por causa das campanhas realizadas nas escolas, 17% porque é oferecida gratuitamente pelo SUS e 4% em virtude de ter sido sensibilizado com as propagandas da TV (ALMEIDA et al., 2014).

Uma pesquisa realizada com profissionais de saúde, sobre a hesitação dos pais para a administração da vacina, verificou que em 33% dos relatos os pais aceitavam a recomendação da vacina contra HPV, enquanto em 51% houve a solicitação para adiar a vacinação. Ainda, 18% indicaram que os pais normalmente respondem com preocupação sobre vacina contra HPV e 12% relataram que os pais muitas vezes se recusam a administrar a vacina em seus filhos (MCREE; GILKEY; DEMPSEY, 2010).

Na maioria das vezes, os profissionais tem menor chance de recomendar vacina contra HPV para pacientes com idades iniciais, nesses casos os pais optaram por adiar a vacinação ou mais frequentemente, recusaram a vacinação do filho. Segundo o estudo os pais que aceitaram a vacina contra o HPV, tenham maiores chances de recomendá-la (MCREE; GILKEY; DEMPSEY, 2010).

Em termos de motivos para o a demora ou a recusa da vacinação contra o HPV, a maioria dos profissionais percebeu alguns ou muitos fatores que contribuíram para as decisões dos pais, incluindo a crença de que o seu filho não é sexualmente ativo (79%), ou seja, improvável que se obtenha doenças relacionadas com HPV (63%), bem como o desconforto dos pais em conversar com o seus filhos sobre sexo (55%). Os profissionais perceberam que as preocupações com efeitos colaterais de curto prazo, custo ou eficácia, pouco contribuíram para as decisões dos pais para atrasar ou recusar a vacinação contra o HPV (MCREE; GILKEY; DEMPSEY, 2010).

O estudo realizado por Henrikson et al. (2016) nos Estados Unidos, nas cidades de Minnesota e Washington, com a participação de médicos, enfermeiros e técnicos, descreveu o gradiente de vacinação contra o HPV no

tempo variando de 12 anos a 26 anos de idade. Em relação à indicação da vacinação, os profissionais da saúde aperfeiçoam suas recomendações com base em suas percepções do acesso dos pacientes aos cuidados e risco sexual. Sobre o início da vacinação, foi visto que não eram fieis a idade inicial.

A recomendação de um profissional da saúde é o mais forte indicador de início da série de vacinação, e a conclusão das 3 doses da vacina contra o HPV não recebe a mesma recomendação (HENRIKSON et al., 2016).

O estudo de Kruiroongroj, Chaikledkaew, Thavorncharoensap (2014) sugeriu que apenas metade das mulheres e um em cada dez adolescentes do sexo masculino já recebeu uma recomendação de vacina contra o HPV. A falta de recomendação do profissional de saúde é uma das razões mais comuns em que os pais optam por não administrar a vacina para o seu filho (REITER; KATZ; PASKETT, 2013).

A grande e cada vez maior proporção de pais que não pretendem imunizar suas filhas adolescentes com HPV é preocupante e deve ser refletido nos índices da vacinação. Esta diferença entre os pais persiste apesar dos pais relatarem que seu médico frequentemente recomenda a vacina (DARDEN et al., 2013).

O meio escolar é outro local onde se pode passar conhecimento para os jovens sobre o HPV e sua prevenção. A pesquisa de Gonçalves et al. (2014) relatou a experiência de uma atividade que está sendo trabalhada no Programa Institucional de Bolsa de Iniciação à Docência (PIBID), do município de São Gonçalo, RJ, com alunos da Educação Básica. O assunto HPV foi introduzido por meio de palestras e outras atividades para meninos, meninas entre 11 e 18 anos, e para alguns professores da instituição.

Grande parte dos alunos não tinha conhecimento prévio do que seria a doença, como era transmitida e nem outras informações básicas. A falta de conhecimento também foi demonstrada entre os educadores. Essa questão é demonstrada no estudo de Netto et al. (2007) onde avaliaram o conhecimento de 157 professores de 10 escolas diferentes da rede pública sobre o HPV. Nos

resultados obtidos 70,1% dos professores não tinham conhecimento sobre o HPV e, 86,1% dos professores afirmaram não saberem nada sobre o HPV.

Atualmente, meninas têm iniciado a vida sexual cada vez mais cedo, até mesmo, tendo vários parceiros, e não exigindo, muitas das vezes, o uso de preservativo. Mesmo entre os que fazem uso de preservativos, pode haver transmissão em atividades sexuais mesmo sem penetração. Contudo, a proposta de vacinar meninas de nove a 13 anos de idade vem despertando discussões com organizações religiosas e nacionais, as quais afirmam que esse comportamento incentivará o início precoce da atividade sexual, levando à promiscuidade (ALMEIDA et al., 2014).

Em muitos casos, a falta de condição financeira acaba não permitindo que as adolescentes recebam as três doses. Na cidade de Cruz Alta, Rio Grande do Sul, realizou-se uma pesquisa com as alunas do Instituto Estadual de Ensino Professor Annes Dias. Os dados foram obtidos por meio de um questionário para o gênero feminino, desenvolvido pelas estudantes de Biomedicina da Universidade de Cruz Alta, para identificar quantas alunas realizaram a vacinação contra o HPV além de avaliar o nível de conhecimento das estudantes. Foram analisadas 182 mulheres, com idades entre os 14 anos e 22 anos. Destas, 27% foram vacinadas; 52% não foram vacinadas; 21% não souberam responder. Aproximadamente 90% das meninas não tomaram a vacina por falta de oportunidade, muitas vezes porque o custo da vacina é muito alto e elas não possuem condições de arcar com tais gastos (KRABBE et al., 2016). Como a vacinação em rede pública está direcionada a meninas de 9 a 13 anos, a vacinação de mulheres adultas não é fornecida pelo SUS (OMS, 2016; OSIS; DUARTE; SOUSA, 2014).

Estudos indicam que se a vacina estivesse disponível na rede pública de saúde a maioria da população se vacinaria e vacinaria um filho ou uma filha (OSIS; DUARTE; SOUSA, 2014). Esse mesmo dado foi demonstrado no estudo realizado em São Paulo por Fregnani et al. (2013) e também no estudo realizado na Argentina por Arrossi et al. (2012).

Entende-se que o número de jovens vacinados pode ser influenciado pela falta de conhecimento sobre a importância da vacinação contra o HPV

juntamente com o valor expressivo da vacina em rede particular. (KRABBE et al., 2016).

5 DISCUSSÃO

Em países onde a citologia oncótica foi ampliada para a maior parte da população, observou-se uma diminuição importante da incidência e mortalidade por câncer do colo uterino (LINHARES; VILLA, 2006), entretanto os programas de rastreamento, baseados na colpocitologia oncológica, são repletos de falhas (ARAUJO et al., 2013). Baseando-se nesse fato, em um primeiro momento, foram desenvolvidos outros tipos de técnicas, para a detecção do HPV.

O teste de hibridização molecular, em alguns países, tem sido indicado como teste adjunto ao exame de Papanicolaou (DERCHAIN; LONGATTO FILHO; SYRJANEN, 2005). Em comparação com o método da PCR, a captura híbrida de segunda geração demonstra sensibilidade de 91,7% e especificidade de 95,4% (TULIO et al., 2007). 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, uma vez que é indispensável identificar mulheres com elevado risco de desenvolvimento de câncer de útero ainda em estágio inicial (BRINGHENTI et al., 2010).

Em um segundo momento, depois de identificados os tipos mais prevalentes de HPV envolvidos no câncer de colo uterino, foram desenvolvidos instrumentos para a prevenção primária, criando vacinas contra os tipos oncogênicos e responsáveis por causar verrugas genitais mais prevalentes (DERCHAIN; SARIAN, 2007).

A estratégia desenvolvida para a produção das vacinas utilizando as VLP favoreceu o entendimento sobre novos mecanismos imunológicos que protegem nosso organismo contra agentes patogênicos e rendeu uma plataforma inovadora para o desenvolvimento de vacinas de alta eficácia. No entanto, a obtenção de VLP de alta qualidade ainda é um desafio devido à sua complexidade estrutural (KUSHNIR; STREATFIELD; YUSIBOV, 2012).

Contudo, a eficácia na prevenção do câncer do colo de útero mediada pelas vacinas persiste como uma questão a ser respondida, já que o desfecho final será observado apenas no longo prazo. Considerando a história natural da

doença e o efeito da imunização na incidência da neoplasia, este último somente poderá ser medido após um longo período de latência, o qual se estima ser superior a 10 ou 20 anos, após a introdução de um programa de vacinação (ARAUJO et al., 2013).

Apesar de observar que os títulos de anticorpos para o HPV 18 desenvolvidos pela administração da vacina quadrivalente diminuem mais rapidamente que os demais, não foram relatados casos de infecção por esse tipo de HVP em mulheres vacinadas (BRAGAGNOLO; ELI; HAAS, 2010). A revisão bibliográfica de Araujo et al. (2013) indicou que as vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo HPV são eficazes para prevenir as neoplasias intraepiteliais em mulheres que não tenham infecção prévia pelos subtipos virais constituintes nas vacinas. Contudo, no caso do adenocarcinoma *in situ* os resultados não foram estatisticamente significantes, embora as estimativas da eficácia vacinal indiquem uma tendência de proteção.

Não podemos esquecer também que, além da implementação das vacinas, há a necessidade de educar o público geral sobre HPV, diminuir o estigma da infecção e ganhar confiabilidade para vacinar adolescentes contra uma DST, antes da sua iniciação sexual. Do ponto de vista ético, a vacinação universal estaria recomendada, mas não poderia ser obrigatória, e meninas de 9-13 anos deveriam ser incluídas durante os programas de vacinação global. Entretanto, preocupações sobre potenciais danos devem ser consideradas com atenção, considerando que nem todas as pessoas estão em risco, pois nem todas praticam sexo ou estão expostas ao vírus em suas relações sexuais (DERCHAIN; SARIAN, 2007).

Para atingir os benefícios proporcionados pela vacina contra o HPV, é indispensável que a vacina seja realmente aceita pelos grupos de pessoas nos quais ela será indicada, isto é, nos jovens ou crianças pré-adolescentes e, na maioria dos casos, seus respectivos pais. Esta aceitação envolve aspectos muito peculiares, sendo indispensável avaliar a percepção dos problemas que cercam todas as pessoas envolvidas como usuários, suas famílias, os profissionais da área da saúde e a sociedade em geral. Estudos de campo

procuraram esclarecer o grau de conhecimento da população sobre o HPV e as principais variáveis que têm influência no emprego da vacina (ALMEIDA; SILVA; LINCOLN-DE-CARVALHO, 2014; COSTA; GOLDENBERG, 2013; ALMEIDA et al., 2014; MCREE; GILKEY; DEMPSEY, 2010).. Os profissionais da área da saúde também têm papel importante no sentido de influenciar os pais e os usuários para a aceitação da vacina contra HPV, sendo assim é preciso que eles desenvolvam conhecimentos e habilidades para tal tarefa (ALIGIERI, 2007).

A aplicação da vacina é dos melhores meios de prevenção contra o HPV. Porém, seja pela falta de conhecimentos ou pela impossibilidade econômica de aquisição, a vacina é, na maioria das vezes, inacessível para população brasileira. Com isso, torna-se preocupante a falta de orientação e prevenção da população, o que poderá elevar expressivamente o número de contágios por HPV. Por isso a necessidade que sejam realizados projetos para a orientação da população ensinando-as como se prevenir contra essa doença (ENCINA; ALVES, 2011).

O estudo de Cirino et al. (2010) demonstrou que grande parte das adolescentes não tem conhecimento adequado sobre o câncer de colo uterino e sua prevenção. Esse dado traz preocupações maiores quanto à saúde sexual e reprodutiva destas adolescentes. Mesmo aquelas adolescentes que já realizaram o Papanicolaou desconhecem tanto o objetivo do exame quanto o HPV como principal agente oncogênico. Isso mostra uma deficiência das equipes de saúde, ou por não promoverem educação em saúde no momento do exame, ou por estarem utilizando técnicas de abordagem inadequadas para a faixa etária.

Apesar do aumento das campanhas de conscientização, o desconhecimento por parte da população ainda é grande, fazendo com que a infecção persistente pelo HPV seja considerada como a mais importante causa de câncer de colo de útero (ALMEIDA; SILVA; LINCOLN-DE-CARVALHO, 2014).

O estudo de Moreira et al. (2006) deixa evidente a necessidade de intervenções educativas na população para prover informações adequadas sobre o HPV e sobre medidas de prevenção. Isso significa não apenas selecionar e transmitir informações cientificamente corretas sobre o HPV, mas fazê-lo de acordo com a capacidade dos diferentes níveis sociais a acessarem e processarem tais informações. Esta tem sido uma crescente preocupação no âmbito da saúde pública, inclusive nos países desenvolvidos (SORENSEN et al., 2012). Não há dúvida de que essa tarefa representa um grande desafio em vista das desigualdades sociais que prevalecem em nosso meio, especialmente no meio da educação. A média de escolaridade da população não atinge sequer os oito anos do nível fundamental e existe enorme proporção de analfabetos funcionais (MACHADO et al., 2007).

A mídia exerce papel preponderante em comparação com a atuação dos serviços e dos profissionais de saúde como fonte de informação acerca do HPV e das vacinas (OSIS; DUARTE; SOUSA, 2014). Porém, mesmo com o amplo acesso à mídia nos dias atuais, nem sempre as mensagens transmitidas são adequadas e/ou suficientes para levar as pessoas a adotarem condutas de prevenção. Isso pode ocorrer por desinformação dos próprios meios de comunicação ou por dificuldades de interpretação das pessoas que recebem as mensagens midiáticas (SORENSEN et al., 2012).

Os trabalhos de Costa e Goldenberg (2013) e Almeida, Silva e Lincoln-de-carvalho (2014), avaliaram o conhecimento de populações com diferentes escolaridades e situações econômicas, mostrando que a população em geral independentemente da idade ou sexo, expressaram a demanda por esclarecimentos. A disposição de tomar a vacina contra o HPV é proporcional ao nível de conhecimento que se tem sobre o assunto (EZAT et al., 2013).

O que vem provar mais uma vez a importância de se ter políticas públicas em saúde, promovendo-se campanhas sérias de sensibilização, mobilização e orientação à sociedade em geral (ALMEIDA et al., 2014).

Como as vacinas contra o HPV são dirigidas principalmente às crianças e adolescentes, os pais, obviamente, desempenham um papel importante na

tomada de decisão sobre a vacinação de suas filhas (KILIC et al., 2012). Estudos recentes também indicaram que as meninas expressaram a necessidade do envolvimento dos pais na presente decisão (PAUL; LAMONTAGNE; LE, 2012). Pesquisas anteriores indicaram que as atitudes dos pais em relação à vacina contra o HPV são positivas e a intenção de vacinar as suas filhas e aceitação da vacina contra o HPV é alta, no entanto, o conhecimento limitado das vacinas anti-HPV foi consistentemente identificados em vários estudos (CHAN et al., 2012). Muitos pais indicam que precisavam de mais informações sobre o vírus e a vacina antes de tomar essa decisão (PITTS; TUFTS, 2012).

No estudo realizado por Dias, Matos e Gonçalves (2007) demonstrou que quando os pais se mostram conhecedores acerca da temática e com uma comunicação que passou confiança para os filhos, a proximidade passou a ser mais intensa, conseguindo assim guiar os comportamentos sexuais dos seus filhos, não sendo guiados por normas de grupos que convivem. De maneira oposta, percebemos que muitos pais deixam a responsabilidade de discutir sobre o tema com a escola, porém os profissionais de educação ainda se encontram despreparados e assustados para tratarem do assunto com os adolescentes (RIZZO et al., 2016).

Na escola, acredita-se, que seja um ambiente propício para desenvolvimento de educação em saúde, pois é nela que os adolescentes recebem informações e conhecimentos necessários para a vida tanto social quanto pessoal. Também é nela que se estabelecem relações interpessoais, que podem influenciar o comportamento, como por exemplo, a aceitação de uma vacina. Portanto, a escola deveria contemplar temas como DST/HPV e sexualidade. Para que haja uma orientação sexual adequada na escola são necessários professores preparados, com uma postura inovadora, incentivando a participação e diálogo, e utilizando meios didáticos adequados para crianças e adolescentes. Contudo, se os educadores não possuem conhecimento sobre o HPV não podem exercer práticas de ensino para a prevenção dessa doença (SILVA, 2015).

Na ausência de comunicação entre pais e filha e falta de educação sexual nas escolas, os médicos podem desempenhar um papel fundamental na educação e abrir discussões em torno do câncer cervical e outras doenças sexualmente transmissíveis. Com isso, profissionais de saúde precisam se concentrar em fornecer informações hábeis sobre a justificativa para a vacinação no início da adolescência, como explicando sobre a segurança das vacinas contra o HPV. (KRUIROONGROJ; CHAIKLEDKAEW; THAVORNCHAROENSAP, 2014). Sendo assim, os profissionais da área da saúde têm papel importante no sentido de influenciar os pais e os usuários para a aceitação da vacina contra HPV, então é preciso que eles desenvolvam conhecimentos e habilidades para tal tarefa (ALIGIERI, 2007).

A pesquisa feita por Henrikson et al. (2016) sugere que os prestadores de serviços de saúde podem hesitar em discutir a vacinação contra o HPV com pais de jovens adolescentes e oferecer recomendações para adolescentes mais velhos do que aqueles entre idades iniciais, o que sugere que profissionais de saúde podem não interpretar as orientações como deveriam.

O êxito dos programas de prevenção depende do estabelecimento de intervenções mais humanizadas e equitativas, que respeitem as diferenças socioeconômicas entre as mulheres e sejam focadas em eliminar as barreiras e as iniquidades no acesso e utilização dos serviços preventivos (FONSECA et al., 2010). Opiniões políticas conservadoras e crenças religiosas têm sido associadas com baixa aceitabilidade e compreensão da vacina contra o HPV (BREWER et al., 2011).

Fora do país, existem entidades religiosas, como as americanas, que pregam a abstinência sexual total antes do matrimônio e o casamento monogâmico, como exclusiva maneira de prevenção das DST, posicionando-se terminantemente contra o uso desta vacina. Ainda há grupos que entendem que as meninas possam se sentir liberadas do cuidado com a sua saúde e a de seu parceiro, estimulando atividade sexual desprotegida. Temem ainda que a vacina possa comprometer de modo negativo estratégias de conscientização quanto aos cuidados para uma prática sexual segura. Todavia, todos esses

grupos religiosos contrários, os Estados Unidos recomendam a vacinação de adolescentes aos 11-12 anos (ALMEIDA et al., 2014).

Estudos mais antigos já ressaltavam essa preocupação, que uma vez vacinadas, acreditando que estão protegidas do HPV e do câncer cervical, as meninas podem assumir um comportamento sexual de alto risco com consequente aumento de outras DST e até eventual diminuição do comparecimento aos programas de rastreamento. Com isso, temendo estas eventuais consequências, os planejadores em saúde deverão ser muito diligentes em informar a população de que a vacinação para HPV não resultará em proteção para outras DST e que o HPV é responsável por apenas uma parte das consequências de relações sexuais sem proteção (DERCHAIN; SARIAN, 2007).

Se referindo aos adolescentes de baixa renda, o baixo acesso ao conhecimento sobre as prevenções do câncer de colo uterino e sexualidade no convívio familiar, deve ser compensado pela informação na sala de aula e em campanhas de educação em saúde, utilizando-se de técnicas e linguagens apropriadas para esta população (CIRINO; NICHATA; BORGES, 2010).

Entende-se que a falta de conhecimento sobre a importância da vacinação contra o HPV juntamente com o valor expressivo da vacina em rede particular, acaba influenciando no número de jovens vacinadas e pais dispostos a vacinar seus filhos. As condições necessárias para que as meninas consigam realizar a vacinação nem sempre está ao alcance de todas (KRABBE et al., 2016). Por isso a necessidade que sejam realizados projetos para a orientação da população ensinando-as como se prevenir contra essa doença e incentivando-as a própria vacinação e a vacinação de seus filhos (ENCINA; ALVES, 2011).

Diante dessas informações, foi possível observar que o problema em relação ao HPV não é só biológico, ou seja, da própria patologia do vírus, mas também social, que poderá ser trabalhado e melhorado caso os educadores, profissionais da saúde e campanhas de prevenção divulgadas pelo governo levem para os jovens mais informações sobre o assunto (GONÇALVES et al.,

2014). Isso é algo que deve ser mudado imediatamente para que ocorra a diminuição dos casos dessa DST no Brasil (NETTO et al.; 2007).

A prevenção e o controle do câncer precisam adquirir o mesmo foco e a mesma atenção que a área de serviços assistenciais, porque com o crescente aumento de casos novos não haverá quantidade suficiente de recursos para atender as demandas de diagnóstico, tratamento e acompanhamento. Deste modo, a vacina para o HPV como fator profilático do desenvolvimento de câncer cervical deve ser incentivada (INCA, 2013).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O HPV é um agente infeccioso de epitélios queratinizados e não queratinizados. Seu ciclo de replicação e a diferenciação do epitélio escamoso estão intimamente ligados.

A ligação entre câncer cervical e infecção pelo HPV tem sido bem descrita, a infecção persistente pelo vírus está relacionada com a transformação do epitélio cervical e ao desenvolvimento de uma neoplasia. Lesões de alto grau, na maioria das vezes, possuem o genoma viral integrado no DNA do hospedeiro.

A vacina profilática estimula a resposta humoral, baseada no contato com as VLP. Tanto a bivalente quanto a quadrivalente, mostraram-se eficazes para prevenir infecções contra os tipos de HPV presentes em sua composição e, conseqüentemente, prevenir neoplasias e verrugas genitais acarretados por esses tipos de HPV em mulheres que não tenham infecção prévia. Para as mulheres que já possuem uma infecção prévia pelo HPV, estão sendo desenvolvidas vacinas terapêuticas.

Fatores importantes envolvidos com a não aceitação da vacinação são, principalmente, a falta de informação por parte da população ou pelos profissionais de saúde, sobre o câncer cervical ou a vacina contra o HPV, associados ao constrangimento de obter uma vacina para uma doença sexualmente transmissível e a ausência de campanhas governamentais que abordem o assunto.

A disposição em tomar a vacina contra o HPV é proporcional ao nível de conhecimento que se tem sobre o assunto.

7 REFERÊNCIA

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo**. 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2016-06-20.pdf/af0a54e7-249d-4855-ba9a-419f73249967>. Acesso em: 08 jul. 2016

ALIGIERI, Paulo. Pais e médicos precisam conhecer e recomendar as vacinas contra HPV. **RABM**, São Paulo, v. 53, n. 4, p.283-283, ago. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302007000400001&script=sci_arttext&lng=en>. Acesso em: 14 jul. 2016.

ALMEIDA, Fernanda Leite et al. A Vacina Contra o Vírus HPV Para Meninas: Um Incentivo à Vida Sexual Precoce?. **Linkscienceplace**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p.49-71, 29 set. 2014. Disponível em: <<http://revista.srvroot.com/linkscienceplace/index.php/linkscienceplace/article/view/13>>. Acesso em: 14 jul. 2016.

ALMEIDA, Wanderley Alves; SILVA, Diana Reis da; LINCOLN-DE-CARVALHO, Carolina Rodrigues. Análise da percepção de munícipes de São Vicente (SP) sobre transmissão, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção de HPV. **Unisanta Bioscience**, Santa Cecília, v. 3, n. 3, p.164-177, 2014.

ALMEIDA, Wanderley Alves; SILVA, Diana Reis da; LINCOLN-DE-CARVALHO, Carolina Rodrigues. Análise da percepção de munícipes de São Vicente (SP) sobre transmissão, sintomas, diagnóstico, tratamento e prevenção de HPV. **Bioscience**, São Paulo, v. 3, n. 3, p.164-177, jun. 2014. Disponível em: <<http://periodicos.unisanta.br/index.php/bio/article/viewFile/269/260>>. Acesso em: 15 jul. 2016.

AL-RUBEAI, Mohamed. **Cell Engineering Vol. 7: Antibody Expression and Production**. Dublin: Springer, 2011. Disponível em: <[http://file.zums.ac.ir/ebook/050-Antibody Expression and Production \(Cell Engineering\)-Mohamed Al-Rubeai-9400712561-Springer-2.pdf](http://file.zums.ac.ir/ebook/050-Antibody%20Expression%20and%20Production%20(Cell%20Engineering)-Mohamed%20Al-Rubeai-9400712561-Springer-2.pdf)>. Acesso em: 23 jun. 2016.

ALVES-RODRIGUES, Isabel et al. *Saccharomyces cerevisiae*: A useful model host to study fundamental biology of viral replication. **Virus Research**, Barcelona, v. 120, n. 1-2, p.49-56, set. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16698107/>>. Acesso em: 09 ago. 2016.

ARAUJO, Silvia Cristina Fonseca de et al. Eficácia das vacinas comercialmente disponíveis contra a infecção pelo papilomavírus em mulheres: revisão sistemática e metanálise. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, p.32-44, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v29s1/a04v29s1.pdf>>. Acesso em: 15 jun. 2016.

ARROSSI, Silvina et al. Acceptability and uptake of HPV vaccine in Argentina before its inclusion in the immunization program: A population-based survey. **Vaccine**, Buenos Aires, v. 30, n. 14, p.2467-2474, mar. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266289>>. Acesso em: 29 jul. 2016.

ASGARY, Ramin et al. Human Papillomavirus Knowledge and Attitude among Homeless Women of New York City Shelters. **Women's Health Issues**, v. 25, n. 6, p.727-731, nov. 2015. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.whi.2015.07.007. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S1049386715001097?httpAccept=txt/xml>>. Acesso em: 17 nov. 2015.

BEREK, Jonathan S.. **Berek & Novak**: tratado de ginecologia. 15. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

BORSATTO, Alessandra Zanei; VIDAL, Maria Luiza Bernardo; ROCHA, Renata Carla Nencetti Pereira. Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Subsídios para a Prática. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 57, p.67-74, jan. 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/Rbc/n_57/v01/pdf/10_revisao_de_literatura_vacina_hp_v_prevencao_cancer_colo_uterio_subsidios.pdf>. Acesso em: 14 jun. 2016.

BRAGAGNOLO, A.; ELI, D.; HAAS, P.. Papiloma Vírus Humano (HPV). **Rev. Bras. Anal. Clin**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 2, p.91-96, jun. 2010. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=558425&indexSearch=ID#refine>>. Acesso em: 07 jul. 2016.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Bogliolo**: patologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

BREWER, Noel T. et al. Longitudinal Predictors of Human Papillomavirus Vaccine Initiation Among Adolescent Girls in a High-Risk Geographic Area. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 38, n. 3, p.197-204, mar. 2011.

BRINGHENTI, Márcia Elena et al. Prevenção do Câncer Cervical: Associação da Citologia Oncótica a Novas Técnicas de Biologia Molecular na Detecção do Papilomavírus Humano (HPV). **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Santa Catarina, v. 22, n. 3, p.135-140, 2010. Disponível em: <[http://www.dst.uff.br/revista22-3-2010/Prevencao do Cancer Cervical.pdf](http://www.dst.uff.br/revista22-3-2010/Prevencao%20do%20Cancer%20Cervical.pdf)>. Acesso em: 10 ago. 2016.

CARVALHO, Grimaldo. **Citologia do trato genital feminino**. 5. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2009.

CARVALHO, N. S. **Patologia do trato genital inferior e colposcopia**: manual com prática com casos clínicos e questões comentadas. São Paulo: Atheneu, 2010.

CASTRO, Therezita M. Peixoto Patury Galvão et al. Detecção de HPV na mucosa oral e genital pela técnica PCR em mulheres com diagnóstico histopatológico positivo para HPV genital. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, [s.l.], v. 75, n. 2, p.167-171, abr. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-72992009000200002>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992009000200002>. Acesso em: 31 maio 2016.

CAVALCANTI, Silvia Mb; CARESTIATO, Fernanda N. Infecções Causadas Pelos Papilomavírus Humanos: Atualização Sobre Aspectos Viroológicos, Epidemiológicos e Diagnóstico. **Dst – J Bras Doenças Sex Transm**. Niterói, p. 73-79. out. 2006. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br/revista18-1-2006/14.pdf>>. Acesso em: 31 maio 2016.

CHAN, Zenobia C. Y. et al. A Systematic Review of Literature about Women's Knowledge and Attitudes toward Human Papillomavirus (HPV) Vaccination. **Public Health Nursing**, Hong Kong, v. 29, n. 6, p.481-489, 14 jun. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23078419>>. Acesso em: 20 jul. 2016.

CHANG, Don Yong; KIM, Hyoung Jin; KIM, Hong-jin. Effects of downstream processing on structural integrity and immunogenicity in the manufacture of papillomavirus type 16 L1 virus-like particles. **Biotechnology And Bioprocess**

Engineering, Korea, v. 17, n. 4, p.755-763, 28 jul. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s12257-012-0067-5>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

Cirino FMSB, Nichiata LYI, Borges ALV. Conhecimento, atitudes e práticas na prevenção do câncer de colo uterino e HPV em adolescentes. *Esc Anna Nery*. 2010;14(1):126-34.

COELHO, Nivaldo. **Ministério da Saúde realiza mudanças no Calendário de Vacinação**. 2016. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21518-ministerio-da-saude-realiza-mudancas-no-calendario-de-vacinacao>>. Acesso em: 07 jul. 2016.

CONSOLARO, Márcia Edilaine Lopes; MARIA-ENGLER, Silvy Stuchi. **Citologia clínica cérvico-vaginal: texto e atlas**. São Paulo: Roca, 2014.

COSTA, Larissa Aparecida; GOLDENBERG, Paulete. Papilomavírus Humano (HPV) entre Jovens: um sinal de alerta. **Saúde Soc**, São Paulo, v. 22, n. 1, p.249-261, jun. 2013. Disponível em: <<http://www.repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/7643/S0104-12902013000100022.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 14 jul. 2016.

COX, Manon M.j.. Recombinant protein vaccines produced in insect cells. **Vaccine**, Connecticut, v. 30, n. 10, p.1759-1766, fev. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265860>>. Acesso em: 23 jun. 2016.

CRISCI, Elisa; BÁRCENA, Juan; MONTROYA, María. Virus-like particles: The new frontier of vaccines for animal viral infections. **Veterinary Immunology And Immunopathology**, Barcelona, v. 148, n. 3-4, p.211-225, ago. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22705417>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

DARDEN, P. M. et al. Reasons for Not Vaccinating Adolescents: National Immunization Survey of Teens, 2008-2010. **Pediatrics**, v. 131, n. 4, p.645-651, 18 mar. 2013.

DAVIM, Rejane Marie Barbosa et al. Conhecimento de mulheres de uma Unidade Básica de Saúde da cidade de Natal/RN sobre o exame de Papanicolau. **Rev. Esc. Enferm. Usp**, São Paulo, v. 39, n. 3, p.296-302, set.

2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v39n3/07.pdf>>. Acesso em: 23 maio 2016.

DERCHAIN, Sophie Françoise Mauricette; LONGATTO FILHO, Adhemar; SYRJANEN, Kari Juhani. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Campinas, v. 7, n. 27, p.425-433, jul. 2005. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Sophie_Derchain/publication/262704720_Cervical_intraepithelial_neoplasia_diagnosis_and_treatment/links/54591c770cf2bccc4912b60f.pdf>. Acesso em: 30 maio 2016.

DERCHAIN, Sophie Françoise Mauricette; SARIAN, Luis Otávio Zanatta. Vacinas profiláticas para o HPV. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Campinas, v. 29, n. 6, p.281-284, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v29n6/a01v29n6.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2016.

DIAS, Sónia; MATOS, Margarida Gaspar de; GONÇALVES, Aldina. Percepção dos adolescentes acerca da influência dos pais e pares nos seus comportamentos sexuais. **Aná. Psicológica**, Lisboa, v. 25, n. 4, p.625-634, out. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0870-82312007000400008&lang=pt>. Acesso em: 28 jul. 2016.

DINIZ, Mariana de Oliveira; FERREIRA, Luís Carlos de Souza. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estud. av.**, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 19-30, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142010000300003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 04 jul. 2016.

DORNELAS, Marilho Tadeu et al. Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica. **An Bras Dermatol**, v. 84, n. 5, p. 469-75, 2009.

ENCINA, G. M. A.; ALVES, C. S. R. **Papiloma vírus Humano (HPV): sua relação com câncer de colo uterino**. 2011.

EZAT, S.w. et al. National HPV immunisation programme: knowledge and acceptance of mothers attending an obstetrics clinic at a teaching hospital, Kuala Lumpur. **Asian Pac J Cancer Prev**, Kuala Lumpur, v. 5, n. 14, p.2991-2999, jun. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803068>>. Acesso em: 15 jul. 2016.

FEDRIZZI, Edison Natal. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV. **Rev Bras Pat Trato Gen Inf**, Florianópolis, v. 1, n. 1, p.3-8, jul. 2011. Disponível em: <<http://projeto HPV.com.br/projeto HPV/wp-content/uploads/2011/03/RBPTGI-Epidemiologia-2011.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2016.

FONSECA, Alex Jardim da et al. Epidemiologia e impacto econômico do câncer de colo de útero no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s.l.], v. 32, n. 8, p.386-392, ago. 2010.

FRAPPART, L. et al. **Histopathology and cytopathology of the Uterine Cervix**: Digital Atlas. Washington D.C.: Autumn, 2004. Disponível em: <<http://screening.iarc.fr/atlashisto.php?lang=1>>. Acesso em: 07 jun. 2016

FREGNANI, José Humberto Tavares Guerreiro et al. A School-Based Human Papillomavirus Vaccination Program in Barretos, Brazil: Final Results of a Demonstrative Study. **Plos One**, Barretos, v. 8, n. 4, p.62647-62656, 24 abr. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638130>>. Acesso em: 29 jul. 2016.

GUIMARÃES, Mirian Viviane Maciel Barros et al. Resposta imune ao HPV e as neoplasias intra-epiteliais cervicais em mulheres infectadas e não infectadas pelo HIV: perfil de citocinas. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 5, p.275-280, maio 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n5/a2522.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2016.

HARPER, Diane M et al. Sustained efficacy up to 4·5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. **The Lancet**, Lebanon, v. 367, n. 9518, p.1247-1255, abr. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631880>>. Acesso em: 04 out. 2016.

HENRIKSON, Nora B. et al. “You're never really off time”: Healthcare providers' interpretations of optimal timing for HPV vaccination. **Preventive Medicine Reports**, [s.l.], v. 4, p.94-97, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmedr.2016.05.002>.

HOMMA, Akira et al. Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 16, p.445-458, nov. 11. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/csc/v16n2/v16n2a08>>. Acesso em: 15 jun. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA. **Estimativa 2014**: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA. **Estimativa 2014**: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA. **Guia do HPV**: Entenda de vez os papilomavírus, as doenças que causam e o que já é possível fazer para evitá-los. São Paulo: Instituto do HPV, 2013.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR CRYPTOLOGIC RESEARCH – IARC. **Cervix cancer screening**: Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Strategies. Lyon: IARC, 2004.

JANEWAY, Charles A. et al. **Imunobiologia**: O sistema imune na saúde e na doença. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

JORGE, Roberta Jeane Bezerra et al. Exame Papanicolaou: sentimentos relatados por profissionais de enfermagem ao se submeterem a esse exame. **Ciência & Saúde Coletiva**, Fortaleza, v. 16, n. 5, p.2443-2451, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n5/a13v16n5.pdf>>. Acesso em: 23 maio 2016.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. **Histologia básica**: Texto e Atlas. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

JUNTASOPEEPUN, P.; DAVIDSON, P. M.; SRISOMBOON, J.. Issues and challenges in implementing cervical cancer screenings in the emergence of HPV vaccination in Thailand. **Collegian**, Chiang Mai, v. 19, n. 1, p.45-50, jul. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22482282>>. Acesso em: 20 jul. 2016.

KILIC, Ayse et al. Acceptance of human papillomavirus vaccine by adolescent girls and their parents in Turkey. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, Denizli, v. 13, n. 9, p.4267-4272, set. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167326>>. Acesso em: 20 jul. 2016.

KIM, Hyoung Jin; JIN, Yingji; KIM, Hong-jin. The Concentration of Carbon Source in the Medium Affects the Quality of Virus-Like Particles of Human Papillomavirus Type 16 Produced in *Saccharomyces cerevisiae*. **Plos One**, South Korea, v. 9, n. 4, p.94467-94467, abr. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3979840/>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

KINDT, Thomas J.; GOLDSBY, Richard A.; OSBORNE, Barbara A.. **Imunologia** de Kuby. 6. ed. Artmed: Porto Alegre, 2008.

KRABBE, Elisete Cristina et al. Vacina contra o hpv e a prevenção do câncer do colo do útero: uma necessidade de avanço na prática cotidiana da ciência da saúde. **Revint**, Rio Grande do Sul, v. 3, n. 1, p.237-244, 2016.

KRUIROONGROJ, Siraporn; CHAIKLEDKAEW, Usa; THAVORNCHAROENSAP, Montarat. Knowledge, acceptance, and willingness to pay for human papilloma virus (HPV) vaccination among female parents in Thailand. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, Bangkok, v. 15, n. 13, p.5469-5474, 15 jul. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041020>>. Acesso em: 18 jul. 2016.

KUMAR, Vinay et al. **Robbins e Cotran: bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

KUMAR, Vinay. **Robbins: patologia básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

KUSHNIR, Natasha; STREATFIELD, Stephen J.; YUSIBOV, Vidadi. Virus-like particles as a highly efficient vaccine platform: Diversity of targets and production systems and advances in clinical development. **Vaccine**, Newark, v. 31, n. 1, p.58-83, dez. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23142589/>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

LI, Jing et al. Replication and transcription of human papillomavirus type 58 genome in *Saccharomyces cerevisiae*. **Virology Journal**, China, v. 7, n. 368, p.1-8, dez. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3016283/>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

LIN, Ken et al. Perspectives for Preventive and Therapeutic HPV Vaccines. **J Formos Med Assoc**, Baltimore, v. 109, n. 1, p.4-24, jan. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2908016/>>. Acesso em: 08 jul. 2016.

LINHARES, Alexandre C.; VILLA, Luisa Lina. Vacinas contra rotavírus e papilomavírus humano (HPV). **J. Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 3, p.25-34, jul. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v82n3s0/v82n3sa04.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2016.

MA, Barbara; RODEN, Richard; WU, T.c.. Current Status of HPV Vaccines. **J Formos Med Assoc.**, Baltimore,, v. 109, n. 07, p.481-403, jul. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2917202/>>. Acesso em: 08 jul. 2016.

MACHADO, Isabela Poubel Bastos Ferreira; VARGAS, Micheline Odorico Geraldo Gazoni. A Importância da Qualidade na Técnica de Coleta de Exame Colpocitológico. **Universo de Enfermagem**, Nova Venécia, v. 1, n. 1, p.114-124, jun. 2012. Disponível em: <http://novavenecia.multivix.edu.br/wp-content/uploads/2013/03/universo_enf_01.pdf#page=114>. Acesso em: 23 maio 2016.

MACHADO, Jacqueline Plewka; NASCIMENTO, Aguinaldo José; LEONART, Maria Suely Soares. Citologia em meio líquido para exame de citologia cérvico-vaginal. Estudo comparativo sobre a atividade fixadora de etanol e de formaldeído. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, Curitiba, v. 2, n. 67, p.148-155, jun. 2008. Disponível em: <<http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/rial/v67n2/a11v67n2.pdf>>. Acesso em: 08 jun. 2016

MACHADO, Maria de Fátima Antero Sousa et al. Integralidade, formação de saúde, educação em saúde e as propostas do SUS: uma revisão conceitual. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p.335-342, abr. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232007000200009>. Acesso em: 18 jul. 2016.

MAHARAJAN, Mari Kannan et al. Knowledge of Human Papillomavirus Infection, Cervical Cancer and Willingness to pay for Cervical Cancer Vaccination among Ethnically Diverse Medical Students in Malaysia. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [s.l.], v. 16, n. 14, p.5733-5739, 2 set. 2015. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5733.
MCREE, Annie-laurie; GILKEY, Melissa B.; DEMPSEY, Amanda F.. HPV Vaccine Hesitancy: Findings From a Statewide Survey of Health Care Providers. **Journal Of Pediatric Health Care**, [s.l.], v. 28, n. 6, p.541-549, nov. 2014.

MCKEE, Grace T.. **Citopatologia**. São Paulo: Artes Medicas, 1997.

MOREIRA, E.d. et al. Knowledge and attitudes about human papillomavirus, Pap smears, and cervical cancer among young women in Brazil: implications for health education and prevention. **Int J Gynecol Cancer**, Salvador, v. 16, n. 2, p.599-603, mar. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681732>>. Acesso em: 18 jul. 2016.

MOTA, Fernando. **Compêndio de Ginecologia Oncologica**. Lisboa: Lidel, 2012.

MURPHY, Kenneth; TRAVERS, Paul; WALPORT, Mark. **Imunobiologia**: de Janeway. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

NETTO, Alfredo Roberto et al. A Prevenção do câncer do colo do útero e seu conhecimento por educadores de Ensino Fundamental. **Revista Femina**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 10, p.643-649, out. 2007.

NICOL, Alcina F. et al. HPV vaccines: their pathology-based discovery, benefits, and adverse effects. **Annals Of Diagnostic Pathology**, [s.l.], v. 19, n. 6, p.418-422, dez. 2015. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.07.008. Disponível em: <<http://api.elsevier.com/content/article/PII:S1092913415001197?httpAccept=txt/xml>>. Acesso em: 16 dez. 2015.

NICOL, Alcina F. et al. HPV vaccines: their pathology-based discovery, benefits, and adverse effects. **Annals Of Diagnostic Pathology**, Fiocruz, v. 19, n. 6, p.418-422, dez. 2015. Disponível em: <[http://www.annalspathology.com/article/S1092-9134\(15\)00119-7/fulltext](http://www.annalspathology.com/article/S1092-9134(15)00119-7/fulltext)>. Acesso em: 08 jul. 2016.

OLIVEIRA, Márcio C. et al. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 69, n. 4, p.553-559, ago. 2003.

OSIS, Maria José Duarte; DUARTE, Graciana Alves; SOUSA, Maria Helena de. Conhecimento e atitude de usuários do SUS sobre o HPV e as vacinas disponíveis no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 48, n. 1, p.123-133, fev. 2014. <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102014000100123&lng=pt&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 28 out. 2016.

PATTENDEN, Leonard K. et al. Towards the preparative and large-scale precision manufacture of virus-like particles. **Trends In Biotechnology**, Australia, v. 23, n. 10, p.523-529, out. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084615>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

PAUL, Proma; LAMONTAGNE, D. Scott; LE, Nga Thi. Knowledge of Cervical Cancer and HPV Vaccine PostVaccination among Mothers and Daughters in Vietnam. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, Pittsburgh, v. 13, n. 6, p.2587-2592, jun. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22938425>>. Acesso em: 20 jul. 2016.

PETROSKY, Emiko et al. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine:: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. **Centers For Disease Control And Prevention: Morbidity and Mortality Weekly Report**. Atlanta, p. 300-304. maio 2015. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6411.pdf>>. Acesso em: 04 jul. 2016.

PIATO, Sebastião. **Tratado de Ginecologia**. 2. ed. São Paulo: Artes Medicas, 2002.

PINTO, Álvaro P.; TULIO, Siumara; CRUZ, Olívia Russo. Co-Fatores do HPV na Oncogênese Cervical. **Associação Medica Brasileira**, Curitiba, v. 1, n. 48, p.73-78, jan. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v48n1/a33v48n1>>. Acesso em: 17 maio 2016.

PITTS, M. J.; TUFTS, K. Adams. Implications of the Virginia Human Papillomavirus Vaccine Mandate for Parental Vaccine Acceptance. **Qualitative Health Research**, Tucson, v. 23, n. 5, p.605-617, dez. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23275459>>. Acesso em: 20 jul. 2016.

POMFRET, T. C.; GAGNON JUNIOR, J. M.; GILCHRIST, A. T.. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine: a review of safety, efficacy, and pharmacoeconomics. **Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, Shrewsbury, v. 36, n. 1, p.1-9, 4 jan. 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2710.2009.01150.x/epdf>>. Acesso em: 08 jul. 2016.

REITER, Paul L.; GILKEY, Melissa B.; BREWER, Noel T.. HPV vaccination among adolescent males: Results from the National Immunization Survey-Teen. **Vaccine**, [s.l.], v. 31, n. 26, p.2816-2821, jun. 2013.

REITER, Paul L.; KATZ, Mira L.; PASKETT, Electra D.. Correlates of HPV vaccination among adolescent females from Appalachia and reasons why their parents do not intend to vaccinate. **Vaccine**, [s.l.], v. 31, n. 31, p.3121-3125, jun. 2013.

RIZZO, Edilaine Rucaglia et al. Vacina do HPV: o conhecimento das adolescentes a respeito do Papiloma vírus Humano, um relato de experiência. **Revista Pró-universus**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 2, p.10-12, jan. 2016. Disponível em: <<http://editorauss.uss.br/index.php/RPU/article/view/952/1085>>. Acesso em: 28 jul. 2016.

SANTANA, Ercília A. et al. Câncer cervical: etiologia, diagnóstico e prevenção. **Arq Ciênc Saúde**, São José do Rio Preto, v. 4, n. 15, p.199-204, dez. 2008. Disponível em: <[http://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-15-4/IDB 304.pdf](http://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-15-4/IDB%20304.pdf)>. Acesso em: 01 jun. 2016.

SANTOS, Norma Suely de Oliveira; ROMANOS, Maria Teressa Villela; WIGG, Marcia Dutra. **Introdução à Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002.

SCHILLER, John T.; DAY, Patricia M.; KINES, Rhonda C.. Current understanding of the mechanism of HPV infection. **Gynecologic Oncology**, Bethesda, v. 118, n. 1, p.12-17, jun. 2010. Disponível em: <[http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(10\)00290-8/fulltext](http://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(10)00290-8/fulltext)>. Acesso em: 07 jul. 2016.

SILVA NETO, Jacinto da Costa. **Citologia clínica do trato genital feminino**. Rio de Janeiro: Revinter, 2012. 146 p.

SILVA, Renan da. Quando a escola opera na conscientização dos jovens adolescentes no combate às DSTs. **Educar em Revista**, Rio Claro, n. 57, p.221-238, set. 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-40602015000300221&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 28 jul. 2016.

SORENSEN, Kristine et al. Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. **Bmc Public Health**, Maastricht, v. 12, n. 1, p.1-13, 25 jan. 2012. Disponível em: <<https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-80>>. Acesso em: 18 jul. 2016

TAKAHASHI, Masayoshi. **Citologia del Cancer**: atlas color. 2. ed. Buenos Aires: Editora Médica Panamericana, 1982.

THÖNES, Nadja et al. A Direct Comparison of Human Papillomavirus Type 16 L1 Particles Reveals a Lower Immunogenicity of Capsomeres than Viruslike Particles with Respect to the Induced Antibody Response. **J Virol.** Heidelberg, p. 5472-5485. jun. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385253/>>. Acesso em: 20 jun. 2016.

TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

TULIO, Siumara et al. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [s.l.], v. 43, n. 1, p.31-35, fev. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442007000100007>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442007000100007>. Acesso em: 30 maio 2016.

VADAPARAMPIL, Susan T. et al. Missed clinical opportunities: Provider recommendations for HPV vaccination for 11–12 year old girls are limited. **Vaccine**, [s.l.], v. 29, n. 47, p.8634-8641, nov. 2011.

VAN OERS, Monique M.. Vaccines for Viral and Parasitic Diseases Produced with Baculovirus Vectors. **Advances In Virus Research**, Wageningen, p.193-253, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16997013>>. Acesso em: 23 jun. 2016.

VICENTE, Tiago et al. Large-scale production and purification of VLP-based vaccines. **Journal Of Invertebrate Pathology**, Oeiras, v. 107, p.42-48, jul. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21784230>>. Acesso em: 23 jun. 2016.

WORLD HEALTH ORGANISATION – OMS. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Washington D.C.: OMS, 2016. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>> . Acesso em: 15 jun. 2016.

YAMAJI, Hideki; KONISHI, Eiji. Production of Japanese encephalitis virus-like particles in insect cells. **Bioengineered**, Kobe, v. 4, n. 6, p.438-442, nov. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3937207/>>. Acesso em: 23 jun. 2016.

ZHAO, Qinjian et al. Virus-like particle-based human vaccines: quality assessment based on structural and functional properties. **Trends In Biotechnology**, China, v. 31, n. 11, p.654-663, nov. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24125746/>>. Acesso em: 20 jun. 2016.