

## FORMAS DE TRATAMENTO DE INFECÇÃO POR HPV NO TRATO GENITAL FEMININO

Cristiano Pereira Toledo\*  
Flavio Augusto Vicente Seixas\*\*

TOLEDO, C.P.; SEIXAS, F.A.V. Formas de tratamento de infecção por hpv no trato genital feminino. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, 9(3), set./dez. p.189-197, 2005

**RESUMO:** O *Papiloma Virus Humano* (HPV) é um DNA - vírus, que possui uma formação genética, constituída principalmente por genes que codificam proteínas do tipo oncogênicas. As principais doenças relacionadas com o vírus são as verrugas venéreas (condilomas) e o câncer do colo uterino, sendo que esse último pode vir ou não com a associação de verrugas. As duas principais formas patológicas encontradas são resultados da proliferação dos HPVs 16 ou 18, que são considerados os de alto risco carcinogênico. Este trabalho apresenta uma revisão na literatura, sobre as formas de tratamento da infecção causada pelo HPV, associada às lesões de colo do útero, enfocando os fármacos utilizados atualmente e as perspectivas de tratamento da doença, seja ela apenas uma infecção (verrugas e ou condilomas) ou a forma mais grave, que é o câncer. As terapias atuais consistem na utilização de agentes farmacológicos e não farmacológicos, sendo que esses últimos buscam apenas a eliminação das lesões. O tratamento mais eficaz não é aquele realizado isoladamente como um processo único, mas a associação da excisão cirúrgica aos estimuladores da imunidade. Contudo o que mais desperta o interesse dos estudos atuais são as vacinas (imunostimuladores) profiláticas e curativas que ainda se encontram em fase de testes.

**PALAVRAS-CHAVES:** HPV. Câncer. Lesão intraepitelial escamosa. Tratamento

### KINDS OF TREATMENT OF HPV INFECTION ON THE FEMALE GENITAL TRACT

TOLEDO, C.P.; SEIXAS, F.A.V. Kinds of treatment of hpv infection on the female genital tract. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, 9(3), set./dez. p.189-197, 2005

**ABSTRACT:** Human Papiloma Virus (HPV) is a DNA-virus that has its genome constituted mainly by genes that codify oncogenic proteins. The major diseases related to this virus are venereal warts (condylomas) and uterine cervical cancer, which may be associated with warts or not. The two major pathological forms of HPV infection result from the proliferation of HPVs 16 or 18, which are considered the forms of high carcinogenic risk. This work presents a literature review about the kinds of treatment of HPV infection associated with uterine cervical cancer, focusing on the drugs currently used and the perspectives of the treatment of this disease, either as a simple infection (warts and/or condilomas) or as a cancer. The current therapies consist on the use of pharmacological and non-pharmacological agents, where the latter focuses on the elimination of the lesions. The most efficient treatment is not a single procedure, but rather the association of surgical excision and immunity stimulators. However, the treatment that is of most interest to investigators is the vaccines (immunity stimulators) with prophylactic and curative properties, which are being tested.

**KEY WORDS:** HPV. Cancer. Squamous intraepithelial lesion. Treatment

### Introdução

As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) constituem um grave problema de saúde pública em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento. Além da AIDS, uma DST que vem preocupando as autoridades de saúde pública é o HPV, abreviatura utilizada para identificar o *Papilomavirus Humano*, um DNA vírus não cultivável que pertence à família “Papovaviridae”, caracterizado pela capacidade de indução à formação de verrugas ou papilomas em várias espécies de mamíferos, incluindo a espécie humana (FBSGO, 2002).

Os HPVs são classificados em função da sua

especificidade epitelial. O grupo dos HPVs, classificados como Cutaneotrópicos, inclui os genótipos que afetam as regiões não genitais sendo geralmente associados a lesões verrugosas benignas da face, mãos e pés. Estão incluídos nesse grupo, os HPVs 1 a 4 e 10. O segundo grupo inclui os HPVs classificados como Mucoso-Genitotrópico que infectam especialmente a mucosa da genitália, mas podem infectar também qualquer outra mucosa do organismo (CASTRO & DUARTE, 2004).

Atualmente mais de cem genótipos distintos de papilomavírus já foram descritos e, pelo menos, metade deles podem infectar o trato genital, os quais são classificados como grupos de baixo risco e de alto risco (CASTRO & DUARTE,

\*Acadêmico do curso de Farmácia e Bioquímica - UNIPAR - Campus Umuarama

\*\*Docente do curso de Farmácia e Bioquímica - UNIPAR - Campus Umuarama

Endereço para correspondência: Flavio Augusto Vicente Seixas - UNIPAR - Campus Umuarama - Curso de Farmácia e Bioquímica - Praça Mascarenhas de Moraes, s/n - CEP: 87502-210 - UMUARAMA - PR - e-mail: flavio.seixas@unipar.br

2004; GAO et al., 2003).

A principal via de transmissão do HPV é a sexual, tanto em homens como em mulheres, e que pode ser evitada somente com o uso do preservativo, visando a evitar o contato direto com o parceiro (ANDRADE, et al., 2001). Além da sexual, também já se sabe que o HPV também pode ser transmitido por meio do sangue, canal do parto e até mesmo mediante o beijo (saliva contaminada) na região genital (FBSGO, 2002).

Estudos epidemiológicos em âmbito nacional têm mostrado que, apesar da infecção pelo papilomavírus ser muito comum (estima-se que cerca de 25% das mulheres brasileiras estejam infectadas pelo vírus), somente uma pequena fração das mulheres infectadas com um tipo de papilomavírus oncogênico eventualmente desenvolverá câncer do colo do útero. Estima-se que no Brasil esse número seja menor que 3% (INCA 2006; PEREYRA & TACLA, 2000).

Embora um índice menor que 3% possa à primeira vista, parecer baixo, deve-se levar em consideração que mais de 90% dos casos de câncer de colo de útero são atribuídos a infecções por cepas oncogênicas de HPV (BAAY et al., 2001; FANTA, 2005; SCHELLEKENS et al., 2004; SOWJANAYA et al., 2005). Segundo projeções do Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2006, o número de casos estimados de câncer de colo de útero será de 19.260, com um risco estimado de 20 casos para cada 100 mil mulheres, superado em número de casos apenas pelo câncer de pele e de mama respectivamente. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de colo do útero é o mais incidente na região Norte (22/100.000). Nas regiões Sul (28/100.000), Centro-Oeste (21/100.000) e Nordeste (17/100.000), representa o segundo tumor mais incidente. Na região Sudeste, é o terceiro mais freqüente (20/100.000) (INCA, 2006).

Devido a essas estatísticas, destaca-se a relevância da realização de estudos sobre as formas de tratamento de infecção por HPV no trato genital feminino.

Nos últimos anos, muitos trabalhos têm sido publicados, mostrando a prevalência do HPV em populações diversas, e outros que discutem a eficácia de algumas formas de tratamentos, fato que pode ser comprovado, consultando qualquer base de dados em arquivos de saúde. Todas essas pesquisas trazem novidades sobre uma determinada forma de tratamento isoladamente, o que, muitas vezes, torna difícil a comparação entre elas.

O objetivo deste trabalho foi reunir, em um único artigo, as diferentes técnicas de tratamento de infecção por HPV no trato genital feminino, com comentários a respeito de cada uma, mostrando os pontos favoráveis e também as estatísticas sobre infecções recidivantes, quando disponíveis.

Para a realização deste trabalho, foram consultados os artigos que continham a palavra-chave “HPV” e “tratamento” nas principais bases de dados sobre arquivos em ciências da saúde nacionais e internacionais, bem como a

literatura médica atual nos últimos 6 anos, quando tivessem existido. Para refinar a pesquisa, buscaram-se também os artigos que continham as palavras-chave “HPV” mais o nome do fármaco ou de uma das técnicas de tratamento reveladas pela consulta anterior.

Os resultados desta pesquisa foram dispostos em função dos métodos de tratamento: químicos, físicos, excisionais, estimuladores da imunidade e terapias complementares, porém, para melhor compreensão dos métodos de tratamento, antes será feita uma breve descrição do método de infecção e replicação do HPV.

### Desenvolvimento

Com base na associação do HPV como precursores de lesões e no aparecimento do câncer do colo uterino, os HPVs mucoso-genitotrópico são agrupados nos tipos de baixo risco (HPVs 6, 11, 42, 43 e 44) e os de alto riscos (HPVs 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 46, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70), porque os genótipos aqui listados são os de maior freqüência (CASTRO & DUARTE, 2004).

A infecção pelo HPV é iniciada, quando a partícula viral penetra nas células basais e nas células indiferenciadas e em divisão do epitélio escamoso do colo do útero ou do trato genital feminino inferior (KREIDER et al., 1985). Portanto o menor trauma, que ocorre durante a relação sexual, permite ao vírus penetrar na camada basal do epitélio. Quando já encontrado nas células basais e parabasais, o DNA viral replica-se em um baixo padrão e apenas genes precoces são transcritos também, em baixo padrão. A multiplicação extensiva do DNA viral e transcrição de todos os genes virais, bem como formação do capsídeo, ocorrem apenas nas camadas mais superficiais do epitélio. Assim o vírus se multiplica exclusivamente no núcleo de células infectadas, e a manifestação patológica associada ao vírus é confinada nos sítios nos quais a infecção foi iniciada (OLIVEIRA et al., 2003).

Já o processo carcinogênico demonstra ser uma fase em que praticamente todas as principais proteínas virais estão envolvidas. As proteínas E7 de HPVs de alto e baixo risco são completamente similares na composição de aminoácidos e organização estrutural, diferindo em seu potencial de transformação e em outras propriedades bioquímicas. Geralmente essas proteínas virais de alto risco formam complexos de alta afinidade com várias proteínas celulares do hospedeiro, incluindo a pRb (proteína do retinoblastoma) que regula a fase G1/S do ciclo celular, enquanto aquelas dos HPVs de baixo risco ligam-se com baixa afinidade. Contudo a capacidade de ligar-se e seqüestrar a pRb faz com que a proteína E7 do HPV 16 desenvolva um mecanismo que possivelmente tenha como resultado a carcinogênese (KUFÉ, et al., 2005).

A proteína E6 do HPV, que tem uma meia-vida de 30 minutos a 4 horas em células transformadas, tem participação na carcinogênese devido à formação de complexos com a p53, um fator de transcrição (codificado pelo gene supressor de tumor p53) que detém o ciclo celular em G<sub>1</sub> em resposta a danos no DNA, protegendo assim a integridade do genoma celular (COOPER & HAUSMAN, 2003).

A oncoproteína E6 dos HPVs tipos 16 e 18 têm mostrado não só a capacidade de formar um complexo com a p53, mas também de degradá-la por um caminho ubiquitina dependente. Uma vez estabelecida essa ligação, a proteína E6 estimula a degradação da p53, e conseqüentemente, essa se encontra em níveis muito baixos em muitos tumores humanos, o que faz com que as células desses tumores falhem na parada do ciclo celular em G<sub>1</sub>, seguindo-se então o dano no DNA celular (OLIVEIRA et al., 2003).

Dessa forma, desde que a proteína E6 do HPV-16 se liga e degrada a p53, é intuitivo propor que ela suprimiria a apoptose celular. Recentes evidências ainda sugerem que o gene E5 do HPV-16 também pode induzir transformação em células epiteliais, possivelmente aumentando a transdução de sinal intracelular mediado por fatores de crescimento. Sendo assim, genes E5, E6 e E7 do HPV induziriam a transformação celular e poderiam estar envolvidos na carcinogênese (OLIVEIRA et al., 2003).

Na grande maioria dos tumores, o processo de integração do DNA do vírus na célula hospedeira ocorre por uma clivagem, que o DNA viral sofre em algum ponto localizado entre os genes E1 e E2 ou entre E1 e L1. Quando essa separação ocorre, parece acontecer, como conseqüência imediata, a interrupção do controle transcricional exercido pela unidade de tradução (ORF) E2 sobre os genes da região precoce. Isso resultaria na expressão aumentada das proteínas E6 e E7, o que provocaria uma proliferação celular descontrolada e a instalação do processo neoplásico (OLIVEIRA et al., 2003).

Quando se refere ao controle do câncer do colo uterino, a abordagem mais efetiva continua sendo o rastreamento mediante exames preventivos como o Papanicolaou, por detectar as fases iniciais do processo pré-canceroso. A realização periódica desse exame permite reduzir em até 70% a mortalidade causada pelo câncer do colo do útero na população de risco (ANDRADE et al., 2001).

Existem certos fatores que podem influenciar diretamente na instalação da carcinogênese, relacionada com os elementos virais do HPV, como, por exemplo, os fatores imunológicos (resposta imune local, humoral e a AIDS), polimorfismo da proteína p53, tabagismo e contraceptivos orais são os principais adjuvantes do HPV no desenvolvimento da neoplasia intra-epitelial escamosa (PINTO et al., 2002).

De acordo com as manifestações clínicas, a infecção pelo HPV é dividida em: clínica (é a forma evidenciável a olho nu; são os condilomas acuminados, também denominados de verrugas genitais), subclínica (seu diagnóstico só é possível por meio da ampliação mediante lente de aumento ou colposcópico e com aplicação de ácido acético 2,0 a 5,0%) e latente (corresponde a identificação de seqüências de DNA-HPV por técnicas de biologia molecular em indivíduo com resultados clínicos e colposcopicamente normais). Ainda não se sabe quanto tempo o vírus pode permanecer na forma latente e sabe-se, contudo, que pode ocorrer ativação em mulheres imunossuprimidas. Estudos atuais demonstraram que, em mais de 90% dos casos, ocorreu eliminação espontânea do vírus pela ativação do sistema imune, num período de 24 meses. Entretanto existe sempre o risco de persistência viral, evoluindo para infecção subclínica, clínica

e até câncer (PEREYRA & TACLA, 2000). O principal fator etiológico do desenvolvimento do câncer pré-invasivo e o invasivo do colo uterino é a infecção por tipos específicos de HPV. O câncer do colo uterino resulta de uma invasão na região das células escamosas, principalmente da ectocérvice que também pode ser originada de HPVs 16 ou 18 (KUFÉ et al., 2005). Isso ocorre devido a uma progressão de alguma lesão pré-invasiva nessa região, que foi causada por precursores de uma displasia ou neoplasia intra-epitelial escamosa (SOLOMON et al., 2002).

## Tratamento

Ainda não existe tratamento capaz de erradicar o HPV. Assim se trata inicialmente os papilomas observados nas lesões clínicas e subclínicas com o objetivo de diminuir o risco de magnificação dessas lesões, eliminar lesões pré-malignas e evitar a disseminação viral via contato sexual. Se não houver tratamento, tais lesões poderão evoluir para neoplasias que vão desde o carcinoma *in situ* até o carcinoma invasor, que pode comprometer outros tecidos e órgãos, como a vagina, bexiga e reto, exigindo tratamentos mais agressivos sem certeza de cura. Os métodos para o tratamento são divididos em: métodos destrutivos por recursos físicos (Criocauterização e a terapia a Laser) e químicos (Podofilina, Ácido Tricloroacético e a 5-Fluorouracil) e por métodos excisionais, como a cirurgia clássica (conização com o bisturi) e a CAF (Cirurgia de Alta Frequência). Nas neoplasias mais graves, são usadas ainda a Radioterapia e Quimioterapia (Cisplatina). Os tratamentos que estimulam a imunidade podem ser usados, porque o HPV é um vírus recorrente e ilude, de certa forma, o sistema imune do hospedeiro. São eles: Imiquimod, Interferon, Retinóides, Isoprinosine e Vacinas (NEVES-JORGE et al., 2000).

## Tratamentos Destrutivos

### 1) Métodos Químicos

Fazem parte dessa modalidade de tratamento os agentes quimioterápicos, os estimuladores do sistema imunológico e as formas alternativas (fitoterapia). Algumas drogas são indicadas para o tratamento subclínico e para as lesões clínicas, porém outras são utilizadas somente na terapia clínica ou subclínica (NEVES-JORGE et al., 2000). Ambas as lesões devem ser tratadas de acordo com o estágio em que a neoplasia se encontra (SOLOMON et al., 2002).

#### • Ácido Tricloroacético de 50% a 90%

Agente cáustico que destrói as verrugas devido à coagulação química gerada. É usado para o tratamento de todos os tipos de verrugas relacionadas ao HPV. A principal reação adversa observada é a irritação ou dor na pele. Deve ser aplicado uma vez por semana, por 4 semanas ou até o desaparecimento da lesão. Geralmente é indicado nos casos de verrugas externas nos homens e mulheres, especialmente quando não há queratinização da lesão.

Também pode ser usado nas lesões da mucosa vaginal ou cervical. Na mulher grávida, tem grande indicação, pois não tem efeitos adversos para o feto, independentemente da idade gestacional. Análises citológicas e colposcópicas evidenciaram o desaparecimento do HPV de 93% dos espécimes biopsiados, comparados à fração não tratada,

demonstrando a capacidade dessa substância de causar dano ao DNA viral. O sucesso terapêutico atinge índices de até 80% e as taxas de recorrência variam entre 30% e 60% com o uso tópico de ácido bi ou tricloroacético (FBSGO, 2002).

• **Podofilotoxina a 0,5% em solução ou 0,15% em creme**

Aplicada sobre as lesões de pele, 2 vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos e pausa de 4 dias, durante no máximo 4 semanas. Indicada no tratamento de verrugas dos genitais femininos e do pênis, por meio de auto-aplicação. Não deve ser usado em grávidas e crianças. Vários estudos demonstraram a sua eficácia terapêutica. A erradicação das verrugas tratadas com podofilotoxina é demonstrada em 45% a 88% dos pacientes, demonstrando-se eficaz e bem tolerada. Além disso, pelo fato de ser de auto-aplicável, o seu custo é bem menor que os tratamentos que necessitam da visita ao profissional médico regularmente, para que se faça a sua aplicação (FBSGO, 2002).

Esse tratamento não é recomendado quando a área total das verrugas excede 10 cm<sup>2</sup>, e o volume total do produto não deve exceder 0,5 mL por dia, devido à alta toxicidade do produto (KIRBY et al., 1990). Também se deve tomar um cuidado especial com a área saudável ao redor das verrugas, pois o produto pode causar eritema e sensação de queimação (SYED & LUNDIN, 1993).

• **5-Fluorouracil**

O 5-fluorouracil (5-FU) é uma droga citostática e de ação antimetabólica, que inibe a síntese do DNA e do RNA com potencial de toxicidade seletiva para o epitélio displásico (FERRAZ et al. 2003). Portanto sua eficácia está na inibição da progressão viral, contribuindo assim para o desaparecimento das verrugas e um conseqüente não desenvolvimento de células neoplásicas (YIM et al. 2004).

Geralmente essa droga é usada na forma de creme a 5%. Pode ser associada também a dois gramas de vitamina A (com finalidade de aumentar a imunidade local), preparados em farmácia de manipulação (creme). Deve-se passar, na lesão, uma quantidade mínima e recomenda-se usar duas vezes por semana (NEVES-JORGE et al., 2000).

A aplicação tópica do creme é uma terapia eficaz para lesões associadas, incluindo os condilomas e as neoplasias intra-epiteliais. Os efeitos adversos agudos da terapia com 5-FU são bem reconhecidos, e o tratamento pode induzir o aparecimento de úlceras crônicas na mucosa vaginal, que persistem apesar das medidas conservadoras do tratamento (KREBS & HELMKAMP, 1991).

O tratamento da infecção por HPV vaginal e do colo uterino com 5-FU é limitado, devido a fortes dores que a paciente sente na região vulvar, pelo escorrimento do creme e pela reação da droga com os tecidos adjacentes. O tratamento, associado com um tampão cervical, impede a exposição externa do 5-FU e, após 6 semanas da aplicação, não se detecta o DNA de HPV, em 85% das pacientes. Em apenas 15%, o tratamento com 5-FU foi associado com uma intensidade diminuída do DNA de HPV e não houve episódios de dor ou escorrimento (DAVILA & SHROYER, 1996). Então o uso de um tampão cervical pode ser útil no tratamento com o 5-FU, com um número baixo de efeitos colaterais em relação ao não uso do tampão.

A administração tópica do 5-FU, isolado ou associado com o Vidarabine (droga anti-HSV), pode ser aplicada uma vez por semana por 4 semanas em casos HPV-positivos persistentes pós-operatório. A infecção causada pelo HPV foi abolida em um de 10 casos (10%) com o uso de Vidarabine tópico, e em 2 de 4 casos (50%) com a associação de Vidarabine e 5-FU tópico, mostrando que a associação pode ser benéfica para casos HPV-positivos após tratamento cirúrgico local (NIWA et al., 2003).

O 5-FU usado em um gel hidrofílico vaginal (1%), provou ser seguro, tolerável e significativamente mais eficaz do que o placebo, na cura das verrugas intravaginais, demonstrando assim uma alternativa, quando se quer a redução dos efeitos colaterais severos (SYED et al. 2000).

**2) Métodos Físicos**

• **Fotocoagulação (LASER)**

Utilizando a terapia com o laser, a eficácia obtida é de aproximadamente 45%, com recidivas em aproximadamente 70% dos pacientes que não receberam outro tratamento adjuvante (ISOLAN et al., 2004; NEVES-JORGE et al., 2000; RUGE et al., 1992.). Esse tratamento é indicado para todos os tipos de lesões por HPV, associadas ou não a neoplasias intra-epiteliais cervicais e até o carcinoma *in situ*. Estudos atuais relatam que o LASER de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) tem mostrado uma eficácia em torno de 90% das lesões por HPV isoladas ou associadas a neoplasias, tendo uma recidiva de neoplasia inferior a 2% e o tempo de cicatrização é, em média, de 3 a 6 semanas. As contra-indicações são para a presença de uma infecção secundária, durante o período menstrual e no diagnóstico não-definido. Essa terapia possui um baixo índice de infecções no pós-operatório, uma alta precisão em profundidade e extensão e, conseqüentemente, um ótimo resultado estético.

O alto índice de sucesso, com uma única aplicação, faz com que haja uma baixa incidência de complicações, podendo o procedimento ser repetido quantas vezes for necessário. A principal desvantagem desse tratamento é o alto custo e os principais efeitos adversos a serem destacados: hemorragia, infecção, fibrose, dor, retenção urinária (nos casos de vaporização extensa e/ou em região periuretral), dispareunia (dor na relação sexual), coaptação de paredes vaginais, estenose do canal cervical e diminuição do colo uterino (NEVES-JORGE et al., 2000). Estudos também têm mostrado que o uso de interferon  $\alpha$ -2b como adjuvante sistêmico nesse tipo de tratamento reduz, de forma bastante significativa, o índice de recidivas em pacientes infectados com HPV 16/18 (ISOLAN et al., 2004; NIEMINEN et al., 1994).

• **Crioterapia ou Criocauterização**

Esse método promove a destruição térmica por dispositivos metálicos resfriados por CO<sub>2</sub> ou N<sub>2</sub>O (criocautérios) ou pela aplicação direta de nitrogênio líquido. A crioterapia depende de equipamento específico e elimina as verrugas por induzir a citólise térmica. É útil, quando há poucas lesões ou lesões muito queratinizadas, e raramente necessita de anestesia (TAHA et al., 2001).

Essa modalidade tem uma taxa de cura de 70% a 95%. A terapia ocorre com mínima ou nenhuma recorrência, e

geralmente 2 a 3 semanas (2 ou 3 tratamentos) são necessárias para a cura completa. As vantagens desse procedimento são a segurança, a rapidez, a eficácia, o custo e a sua execução sem anestesia local. Quando comparado com outras modalidades de tratamento, o procedimento e os resultados da criocirurgia são mais aceitáveis para os pacientes (ALVAREZ, 1991; GONTIJO et al., 2004; ISOLAN et al., 2004), porém esse tratamento pode ser doloroso no caso de lesões externas ou em locais mais inervados (CAMARGOS et al., 2001).

### 3) Tratamentos Excisionais

#### • Conização clássica com bisturi

A terapêutica adequada para as lesões de alto grau depende de vários fatores, entre eles: idade, desejo de manter fertilidade e condição clínica. Essas lesões devem ser tratadas pela conização. A técnica de conização, assim como o volume de tecido a ser removido, depende da extensão da lesão no canal endocervical. A cirurgia deve ser feita em centro cirúrgico, sob anestesia (geral ou de condução). Deve ser precedida do toque vaginal, exame especular e executada sob visão colposcópica. Com o uso de bisturi, faz-se incisão circular na ectocérvice distante dos limites da zona de transformação. Essa é aprofundada em direção ao canal, de forma que o mínimo de estroma cervical seja retirado. A espessura de estroma envolvido deve ser, no entanto, de no mínimo 0,5 cm, de forma a permitir a avaliação correta da invasão (ANDRADE, et al., 2001).

O tratamento com essa técnica é recomendado para mulheres que desejam manter a fertilidade, porém apresentam um índice de recidiva em torno de 10% (DERCHAIN et al., 2005).

#### • Excisão com alça de cirurgia de alta frequência (CAF)

CAF quer dizer “Cirurgia de Alta Frequência”. Também é conhecida como LLETZ (*Large Loop Excision of the Transformation Zone* – exérese da zona de transformação por alça) ou LEEP (*Loop Electrosurgical Excision Procedure* – excisão eletrocirúrgica por alça). Trata-se de um tipo de cirurgia que utiliza um bisturi elétrico de baixa voltagem e alta frequência de corrente, capaz de retirar partes de tecido sem causar queimaduras. Nesse procedimento, a área lesada é retirada sem dor e sem conseqüências futuras. É indicada somente em casos de neoplasia intra-epitelial localizada na zona de transformação, com colposcopia satisfatória. A taxa de eficácia é de 90% a 98% de cura (NEVES-JORGE et al., 2000).

Essa técnica apresenta os benefícios de reduzir sangramento, utilizar apenas anestesia local, não necessitar de internação (ambulatorial). A frequência de doença residual é mais alta entre os pacientes tratados com essa técnica do que com o cone a bisturi (FBSGO, 2002).

#### • Radioterapia e Cisplatina

A administração concomitante de quimioterápicos com a radioterapia apresenta vantagens teóricas sobre o uso de radioterapia isolada. Os dois tratamentos podem interagir para destruir, de forma mais intensa, as células tumorais sem retardar o curso da radioterapia ou prolongar o tratamento como um todo, o que poderia acelerar a proliferação de células tumorais. Teoricamente, a quimioterapia pode agir

de forma sinérgica com a radioterapia, inibindo o reparo dos danos celulares induzidos pela radiação, promovendo a sincronização da fase de sensibilidade à radiação do ciclo celular de todas as células, iniciando um processo proliferativo em células não proliferativas e reduzindo a fração de células hipóxicas resistentes à radiação. Assim, com os resultados promissores que se vem obtendo, profissionais da área consideraram seriamente a possibilidade de incorporar quimioterapia concomitante à base de cisplatina à radioterapia em mulheres que precisam de radioterapia no tratamento do câncer de colo do útero. É razoável sugerir que quimioterapia a base de cisplatina, mais provavelmente sendo aplicada em regime de uma vez por semana, deve ser administrada concomitantemente com radioterapia (MORRIS et al., 1999). Resultados recentes, publicados por SCHÜNEMANN Jr. et al. (2002), têm demonstrado que a quimioterapia neoadjuvante com cisplatina no tratamento de câncer localmente avançado do colo uterino, associado à radioterapia é segura, com baixo índice de complicações e permite uma alta taxa de operabilidade (65% dos pacientes tratados puderam ser submetidos à cirurgia), em que a sobrevida geral dos pacientes tratados e operados foi de 85%.

### 4) Tratamento com Estimuladores da Imunidade

#### • Imiquimod

O Imiquimod é uma substância química usada para o tratamento das verrugas genitais externas. Seu exato mecanismo de ação permanece desconhecido (NEVES-JORGE et al., 2000). Estudos recentes confirmaram que o Imiquimod possui ação imunoestimuladora pela indução do interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) e de outras citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-6 (IL-6) (BELCASTRO et al., 2004). A forma farmacêutica utilizada é o creme com o Imiquimod a 5%, sendo que a aplicação desse na genitália 3 vezes por semana, durante 35 dias, resulta num afastamento completo de todos os condilomas, e nenhum retorno das verrugas foi relatado durante 2 anos observados após o tratamento (COX, 2003). As reações adversas observadas com o uso do creme estão relacionadas com a irritabilidade e, em alguns casos, ulcerações que o composto causa no tecido epitelial e mucoso, como, por exemplo: queimação localizada, eritema, irritação e dor (NEVES-JORGE et al., 2000).

Se usado juntamente com o ácido salicílico a 40%, o Imiquimod 5% representa um tratamento eficaz e com uma redução dos efeitos colaterais (TUCKER et al., 2003). Pacientes com hipersensibilidade conhecida para o creme-base ou para o ingrediente ativo são contra-indicados para o uso dessa droga. Conclui-se, então, que essa terapia é segura e efetiva para o uso pessoal (auto-aplicação) no tratamento de verrugas externas. Não existem resultados na literatura sobre o seu uso durante a gravidez (NEVES-JORGE et al., 2000).

#### • Retinóides

Nessa classe de drogas, fazem parte o ácido transretinóico (tretinoína), ácido 13-cis-retinóico (isotretinoína) e os retinóides aromáticos (etetrinato e acitretin), que estão relacionados com a vitamina A, seja a

droga natural ou sintética. A atividade farmacológica está na ligação da droga a receptores celulares específicos. A eficácia observada é devido a alterações na proliferação da epiderme até a diferenciação da queratina. Além disso, os retinóides têm mostrado boa atividade imunomoduladora. Combinando a atividade antiproliferativa dos retinóides com os efeitos antiproliferativos, imunoestimulador e imunopotencializador dos interferons, sugere-se que a associação desses dois tipos de agentes pode ser promissora no tratamento das lesões e cânceres associados ao HPV.

Os retinóides são indicados para reduzir o tamanho das lesões virais da pele e da mucosa, para auxiliar o tratamento cirúrgico “a posteriori”. A apresentação farmacêutica encontra-se na forma de solução a 0,025%, 0,05% e 0,1%, sendo administrada duas vezes por dia, tendo uma taxa de cura aproximada de 80% após 4 a 8 semanas, e seus principais efeitos adversos são dermatite, eritema, descamação e hiperpigmentação (NEVES-JORGE et al., 2000).

A inibição do crescimento de células pré-malignas pelo tratamento com o ácido retinóico (AR) e o interferon-alfa, isolados ou em combinação, foi estudada e depende do tipo e do tempo do tratamento, da origem e da linhagem das células cancerosas (proveniente da ectocervice ou da endocervice), além do estado oncogênico. Em um modelo pré-maligno do carcinoma uterino, o AR reduz a diferenciação displásica, e o interferon-alfa induz a apoptose das células. Assim, confirma-se que essa associação pode ser eficaz para impedir ou tratar lesões uterinas pré-malignas (YOKOYAMA et al., 2001).

#### • Isoprinosine

Existem poucos estudos sobre Isoprinosine relacionado ao HPV. Sabe-se que ele é um derivado sintético purínico que aumenta o poder de fagocitose, o número de linfócitos T auxiliares e a produção de mediadores químicos dos linfócitos T (interferon, linfocina, interleucina-2) e estimula os linfócitos T citotóxicos. Quando administrado por via oral, parece ser importante para os casos de recidiva após tratamento com agentes físicos (NEVES-JORGE et al., 2000).

Um dos poucos estudos a respeito do Isoprinosine e que foi realizado por Tay (1996) revelou a eficácia do Inosine pranobex ou Isoprinosina (1g oral, 3 vezes ao dia, por 6 semanas) no tratamento da infecção subclínica sintomática do HPV na vulva. Neste trabalho, os autores sugerem que a terapia tem uma atividade farmacológica significativa na infecção subclínica, e seu uso deve ser considerado como um tratamento alternativo nesses casos.

#### • Interferons (IFNs)

São glicoproteínas de ação endógena e intracelular que inibem a multiplicação da célula infectada e tornam as células não-infectadas refratárias à infecção (ação antivirótica), inibem a multiplicação celular e a proliferação epitelial dos condilomas (ação antiproliferativa) e também estimulam as células “natural killers”, os linfócitos T citotóxicos e os macrófagos (ação imunomoduladora). Assim, essas propriedades permitem o uso de diferentes estratégias no tratamento das lesões induzidas pelo HPV

(NEVES-JORGE et al., 2000).

Estudos mostraram que uma produção diminuída de algumas classes específicas de IFN está associada ao risco elevado do aparecimento de algum tipo de lesão causada pelo HPV (CINTORINO et al., 2002), podendo, assim, servir como um indicador da presença do vírus (NEVES-JORGE et al., 2000). Usualmente, utilizam-se dois tipos de IFNs, descritos a seguir.

#### • Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ )

A introdução do IFN- $\alpha$ , como uma droga no tratamento das verrugas genitais, aumentou as esperanças de que, ao mesmo tempo em que se eliminaria a lesão, ocorreria o mesmo com o vírus em função da melhora imunológica e por um mecanismo antiviral específico. O tratamento feito na forma de múltiplas injeções, administrando 1 à 3 milhões UI/m<sup>2</sup>, 5 vezes por semana, por 2 semanas, a seguir em 3 vezes por semana, durante 4 semanas e, finalmente, por dias alternados, por mais 1 mês, em que os resultados em termos de desaparecimento das verrugas mostraram uma variação entre 36% e 62%, sem haver destruição da pele subjacente. Já quando usados topicamente, os IFNs apresentam-se sob a forma de gel, creme ou pomada (NEVES-JORGE et al., 2000).

Com uma eficácia ainda discutível, a terapia evita as reações tóxicas sistêmicas e pode ser aplicado diretamente nas lesões, principalmente na base da lesão, tanto do condiloma puro, como do associado à neoplasia intra-epitelial. A concentração local da droga é alta, e a toxicidade permanece em baixa. Usualmente, recomenda-se 1 milhão UI para cada verruga (até 5 verrugas), 3 vezes por semana, em dias alternados, durante 3 semanas. Caso não haja resposta satisfatória, a posologia deve ser repetida (NEVES-JORGE et al., 2000).

As atividades do IFN- $\alpha$ -2a (anti-proliferativas) e do cidofovir (antiviral utilizado no tratamento do HIV) associados no tratamento contra o HPV tipo 16 têm maior eficiência do que qualquer uma das drogas isoladas, o que revela uma ação sinérgica de eficácia entre o IFN- $\alpha$  e o cidofovir em inibir proliferações de células infectadas por HPV do tipo 16, principalmente em pacientes imunodeprimidos (JOHNSON & GANGEMI, 2003).

#### • Interferon-beta (IFN- $\beta$ )

A terapêutica intramuscular ou intralesional com IFN- $\beta$  em pacientes com lesões genitais ou lesão intra-epitelial de baixo e alto grau relacionadas com o HPV, mostrou-se eficaz e bem tolerada, com índice de cura de até 80% (FBSGO, 2002). O Interferon-beta intramuscular pode ser considerado eficaz como uma alternativa adjuvante à terapia cirúrgica no tratamento das lesões genitais causadas por HPV, condilomatosas ou associadas à neoplasia intra-epitelial (MOJANA et al., 1995) e também para o tratamento de lesões recorrentes, principalmente quando associadas a neoplasias intra-epiteliais, sendo que os únicos efeitos colaterais são suaves e controláveis, como dores de cabeça e os sintomas de uma gripe (GONZALEZ-SANCHEZ et al., 2001). O efeito terapêutico do IFN-beta é expresso principalmente pela regressão viral progressiva demonstrada. Resultados mostraram uma resposta satisfatória ao

tratamento com o Interferon-beta intramuscular pelo fato de que os pacientes tratados com essa droga tiveram uma reação positiva em termos de regressão da infecção, do que pacientes não tratados (STRUZZIERO & CORBO, 1994).

Os locais das lesões, com a presença do DNA do HPV-16, mostraram uma melhor taxa de resposta, quando tratadas com IFN-beta do que nos locais das lesões em que não se encontrou nenhum tipo de DNA viral (BORNSTEIN, 1997). Esse tratamento é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida aos ingredientes do produto e pacientes HIV-positivos com contagem de células CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup> ou com leucopenia. A posologia indicada varia de 30.000.000 UI a 45.000.000 UI, por via subcutânea (SC) ou intramuscular (IM), distribuídas em um esquema de aplicação de até 5 semanas. Geralmente, administram-se 3.000.000 UI por vias SC/IM ao dia, de segunda a sexta por 3 semanas, ou 3.000.000 UI por vias SC/IM, em dias alternados, exceto fim de semana, por 5 semanas, ou ainda 3.000.000 UI por vias SC/IM, 2 vezes por semana, por 5 semanas. Nos casos mais graves, recomenda-se repetir o ciclo em 6 meses, segundo alguns autores. Os efeitos adversos consistem no "flu like syndrome" (síndrome tipo gripal), no qual o paciente pode apresentar febre, cefaléia, calafrios, mialgia, astenia, náusea, vômitos, fadiga, mal-estar, vertigens, lombalgias, dispepsia. Alguns pacientes referem dor localizada no local da injeção, queimação, prurido, irritação, dor e ocasional sangramento local. Podem ocorrer leucopenia, trombocitopenia e alteração da função hepática, com elevação da transaminase oxalato-TGO (NEVES-JORGE et al., 2000).

#### • Vacinas

O estabelecimento da infecção humana por HPV, como uma causa principal da neoplasia cervical, vem resultando em esforços para o desenvolvimento de vacinas que possam fazer a prevenção dessa neoplasia. Para projetar uma vacina profilática e obter uma resposta imune adequada para as infecções causadas pelo HPV, essa deve ter e garantir 4 principais efeitos: 1) ativação constante de antígenos nas células superando a resposta imune do próprio paciente; 2) ter uma boa variabilidade genética viral em resposta das células T; 3) gerar níveis elevados de células de memória T e B e 4) garantir uma persistência dos antígenos (WHEELER, 2004). Assim, vários estudos biológicos e moleculares foram ou ainda estão sendo conduzidos para identificar os marcadores biológicos dessa infecção com o intuito de refinar uma vacina eficaz, bem tolerada e que seja capaz de impedir a infecção causada pelo HPV (profilática), e também tratar da infecção já instalada (MOSCARINI et al., 2004; MUNOZ et al., 2004). Já se sabe que as vacinas com proteínas específicas, selecionadas do HPV e também com capsídeos do vírus, são alvos de estudos clínicos que envolvem sobretudo as verrugas genitais. O objetivo de várias pesquisas é de obter um tratamento para as lesões condilomatosas já existentes, utilizando oncoproteínas recombinantes de HPV para estimular a imunidade mediada por célula contra o HPV responsável (NEVES-JORGE et al., 2000).

Devido a essas oncoproteínas serem as únicas proteínas codificadas pelo HPV nos carcinomas cervicais, e a sua expressão estar relacionada com a potencialidade do HPV em transformar as células infectadas em células

malignas, é de se esperar que estas sejam usadas para a construção de vacinas no combate à neoplasia causada pelo HPV (BUBENIK, 2002). Estudos confirmaram que a transmissão do HPV pode ser impedida pela geração de anticorpos às proteínas L1 e L2 do capsídeo, que neutralizam a infecção viral. Entretanto por causa de as proteínas do capsídeo não serem expressas em níveis detectáveis nas células infectadas pelo vírus, as vacinas terapêuticas alvejam geralmente antígenos virais sem estruturas avançadas.

Dessa forma, as vacinas terapêuticas que alvejam as oncoproteínas E6 e E7 podem fornecer uma melhor opção para o controle das malignidades associadas ao HPV, e essas já estão sendo testadas atualmente, sendo que E6 e/ou E7 são administradas em vetores vivos, como forma de partículas virais, ou como vacinas com células base. Os resultados vêm incentivando os sistemas experimentais de vacinação. Já foram feitas diversas experimentações clínicas, vacinais, profiláticas e terapêuticas em alguns modelos animais, e, se essas vacinas provarem sucesso nos pacientes, como têm mostrado nos animais, em pouco tempo, as infecções causadas pelo HPV serão controladas por um avançado sistema de vacinação (RODEN et al., 2004).

As principais vacinas desenvolvidas para a prevenção do câncer nos seres humanos, até o momento, são constituídas de partículas contendo vírus específicos com os seus capsídeos virais vazios. As proteínas L1 do HPV 16 têm sido utilizadas com maior frequência nas vacinas e estão gerando não só um nível elevado de anticorpos, mas também uma boa tolerabilidade para esse tipo de vírus. Desde que aproximadamente 50% dos cânceres cervicais provocados por HPV estão associados com a infecção pelo HPV 16 (MANDIC & VUJKOV, 2004; NORONHA et al., 1999), a administração desse tipo de vacina poderia reduzir significativamente a incidência da infecção e, conseqüentemente a neoplasia cervical. Outro tipo de vacina testada para o HPV contém nucleotídeos do tipo MVA E2 do vírus. Essa terapia mostrou conseguir eliminar células pré-cancerosas (NIC 1, NIC 2 e NIC 3), associadas aos tipos de HPV oncogênicos, por meio da estimulação do sistema imune e ainda por acarretar um grau considerável de regressão das lesões, mostrando, assim, resultados excelentes, tanto para a profilaxia quanto para o tratamento das lesões associadas (CORONA et al., 2004).

#### 5) Terapias Complementares

A falta de estudos com fitoterápicos, relacionados com o HPV, faz com que o uso das plantas no tratamento dessa doença seja raro. Nos EUA, estudou-se a *Echinacea* como moduladora do sistema imune, mas não vem ganhando apoio de médicos e especialistas. Já no Brasil e outros países da América do Sul, o uso da *Thuya occidentalis* vem gerando alguns resultados sugestivos.

#### • Echinacea (*Echinacea purpurea*)

Utilizada por via oral, sua eficácia está na possível modulação do sistema imunológico. Para obter uma resposta imune, em níveis significativos, a terapia deve ser usada como tintura (1:5), tomadas de 1 à 2 mL três vezes ao dia, ou ainda pode ser aplicado o extrato fluído da planta (1:1), tomado de 0,25 à 1 mL, também 3 vezes ao dia. O chá da raiz seca da

planta pode ser feito, ingerindo 0,5 a 1 grama, 3 vezes ao dia (NEWALL et al., 1996; SCHULZ & HAENSEL, 1996).

O mecanismo de ação da droga existente nessa planta estaria relacionado com aumento da fagocitose, sensibilização dos linfócitos, liberação aumentada de granulócitos pelos neutrófilos, níveis aumentados de properidina e uma inibição da hialuronidase (LUETTIG et al., 1989; WAGNER & JURCIC, 1991). O efeito adverso mais comum é a dispnéia e só é observado, quando a dose oral é excedida. Isso ocorre muito provavelmente devido a alguma reação alérgica que o paciente pode apresentar. O mesmo acontece com os efeitos tóxicos, em que, além da dispnéia, também se relatou o desenvolvimento de um eritema sem relevância clínica (LEE SOON & CRAWFORD, 2001).

#### • *Thuya occidentalis*

É uma planta útil no tratamento das lesões causadas pelo HPV. As soluções do extrato vegetal misturado com álcool são administradas por via oral ou aplicadas na pele lesada, por via tópica. A posologia oral consiste na administração CH 12 (centesimal Hannemaniana), de 5 gotas, 2 vezes ao dia, por 30 dias. Caso não se obtenha algum resultado positivo ou significativo, deve-se então aplicar CH 30 na mesma posologia. Se as lesões persistirem inalteradas ou piorarem, a aplicação deve ser feita na concentração de CH 200. Já a terapia tópica pode ser feita com óvulos vaginais, contendo a tintura da planta em 20% (aplicar um óvulo à noite, durante 15 dias). Pode-se usar a tintura mãe, extraída da planta, e aplicá-la com um algodão, 2 vezes por dia, por 20 dias, na região da vulva. A taxa de cura das verrugas de 84,2% não é maior devido à falta de estudos relacionados com esta planta, no que diz respeito ao HPV (NEVES-JORGE et al., 2000).

#### Considerações Finais

Conclui-se, com este trabalho, que o tratamento das infecções por HPV com agentes químicos ou físicos isoladamente apresentam as maiores taxas de recorrência da infecção comparada com a utilização desses mesmos métodos terapêuticos em associação. A associação da excisão cirúrgica da lesão, seguida de tratamento adjuvante com estimuladores da imunidade (interferons), tem-se revelado o método terapêutico mais eficaz. Os métodos físicos ainda se mostram bastante eficazes e são, também, os métodos de escolha para os casos em que as lesões já são diagnosticadas com um elevado grau de infecção, podendo ou não haver lesões pré-cancerosas associadas, ou onde se conseguem detectar as verrugas precocemente. Contudo a principal perspectiva que se tem, na melhoria das condições sanitárias e humanísticas em relação ao HPV, estão depositadas no desenvolvimento de uma vacina, que seja capaz de fazer a profilaxia e a eliminação dos principais vírus HPV oncogênicos.

#### Referências

ALVAREZ, B. A. Cryosurgery of the uterine cervix. Our experience in 3, 184 cases. **Ginecol. Obstet. Mex.** v. 59, p. 105-111, 1991.

ANDRADE, J. M. et al. Rastreamento, diagnóstico e tratamento do

carcinoma do colo do útero. In: Projeto diretrizes, v. I, II e III: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2001. 18 p.

BAAI, M. F. et al. Human papillomavirus infection in the female population of Antwerp, Belgium: prevalence in healthy women, women with premalignant lesions and cervical cancer. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.** v. 22, n. 3, p. 204-208, 2001.

BELCASTRO, M. et al. C/EBPbeta activity and HPV-16 E6/E7 mRNA expression are not altered by imiquimod (ALDARA) in human cervical cancer cells in vitro. **Gynecol. Oncol.** v. 92, n. 2, p. 660-668, 2004.

BORNSTEIN, J. et al. Interferon-beta and gamma, but not tumor necrosis factor-alpha, demonstrate immunoregulatory effects on carcinoma cell lines infected with human papillomavirus. **Cancer.** v. 79, n. 5, p. 924-934, 1997.

BUBENIK, J. Therapeutic vaccines against HPV16-associated tumors. Minireview. **Neoplasma.** v. 49, n. 5, p. 285-289, 2002.

COOPER, G. M.; HAUSMAN, R. E. **The cell: a molecular approach.** 2. ed. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, 2003. 673 p.

CAMARGOS, A. F.; HUGO DE MELO, V. **Ginecologia ambulatorial.** Belo Horizonte: Coopamed, 2001, p. 397-400.

CASTRO, T. M. P. G.; DUARTE, M. L. Condyloma in the tongue. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** p. 565-568, 2004.

CINTORINO, M. et al. Interferons and their receptors in human papillomavirus lesions of the uterine cervix. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.** v. 23, n. 2, p. 145-150, 2002.

CORONA, G. C. M. et al. Therapeutic vaccination with MVA E2 can eliminate precancerous lesions (CIN 1, CIN 2, and CIN 3) associated with infection by oncogenic human papillomavirus. **Hum. Gene Ther.** v. 15, n. 5, p. 421-431, 2004.

COX, J. T. Extensive condyloma acuminata treated with imiquimod 5% cream: a case report. **Clin. Exp. Dermatol.** v. 28, n. 1, p. 51-54, 2003.

DAVILA, G. W.; SHROYER, K. R. Topical 5-fluorouracil in the treatment of cervical human papillomavirus infection. **Gynecol. Obstet. Invest.** v. 41, n. 4, p. 275-277, 1996.

DERCHAIN, S. F. M.; LONGATTO FILHO, A.; SYRJANEN, K. J. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 27, n. 7, p. 425-433, 2005.

FANTA, B. E. The distribution of Human Papilloma Virus infection in women with cervical histological abnormalities from an area with high incidence of cervical cancer. **Ethiop Med J.** v. 43, n. 3, p. 151-8, 2005.

FBSGO – Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Papilomavírus humano (hpv): diagnóstico e tratamento. In: **Projeto diretrizes 3.** v.: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2002..

FERRAZ, L. C. B.; SCHELLINI, S. A.; GREGORIO, E. A. Efeito do colírio de 5-fluorouracil sobre o epitélio corneano íntegro de coelhos. **Arq. Bras. Oftalmol.** v. 66, n. 4, p. 493-497, 2003.

GAO, Y. E. et al. Detection and genotyping of human papillomavirus dna in cervical cancer tissues with fluorescence polarization. **Acta Bioch. Bioph. Sinica.** v. 35, n. 11, p. 1029-1034, 2003.

GONTIJO, R. C. et al. Avaliação de métodos alternativos à citologia no rastreamento de lesões cervicais: detecção de DNA-HPV e inspeção visual. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 26, n. 4, p. 269-275, 2004.

GONZALEZ-SANCHEZ, J. L. et al. Randomized placebo-controlled evaluation of intramuscular interferon beta treatment of recurrent human papillomavirus. **Obstet. Gynecol.** v. 97, p. 4, p. 621-624, 2001.

BRASIL. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/>>. Acesso em: 14 fev. 2006.

ISOLAN, T. B. et al. Tratamento de condilomas acuminados. Comparative



- study of different ways of treatment on genital wart. **J. Bras. Doenças Sex. Transm.** v. 16, n. 2, p. 23-27, 2004.
- JOHNSON, J. A.; GANGEMI, J. D. Alpha interferon augments cidofovir's antiviral and antiproliferative activities. **Antimicrob. Agents. Chemother.** v. 47, n. 6, p. 2022-2026, 2003.
- KIRBY, P. et al. L. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. **Am. J. Med.** v. 88, n. 5, p. 465-9, 1990.
- KREBS, H. B.; HELMKAMP, B. F. Chronic ulcerations following topical therapy with 5-fluorouracil for vaginal human papillomavirus-associated lesions. **Obstet. Gynecol.** v. 78, n. 2, p. 205-208, 1991.
- KREIDER, J. W. et al. Morphologic transformation in vivo of human uterine cervix with papillomavirus from condylomata acuminata. **Nature.** v. 317, n. 6038, p. 639-41, 1985
- KUFE, D. W. et al. **Cancer medicine**, 7. ed. Hamilton: BC Decker, 2005. 2400 p.
- LEE SOON, S.; CRAWFORD, R. I. Recurrent erythema nodosum associated with echinacea herbal therapy. **J. Am. Acad. Dermatol.** v. 44, n. 2, p. 298-299, 2001.
- LUETTIG, B. et al. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of echinacea purpurea. **J. Natl. Cancer Inst.** v. 81, n. 9, p. 669-675, 1989.
- MANDIC, A.; VUJKOV, T. Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future? **Ann. Oncol.** v. 15, n. 2, p. 197-200, 2004.
- MOJANA, G. et al. The diagnosis and therapy of HPV-associated genital lesions: the role of systemic beta-interferon treatment. **Minerva Ginecol.** v. 47, n. 1-2, p. 31-37, 1995.
- MORRIS, M. et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer, **N. Engl. J. Med.** v. 340, p. 1137-1143, 1999.
- MOSCARINI, M.; LUKIC, A.; FRANCO, C. Anti human papillomavirus vaccine: the checkmate to human papillomavirus. **Eur. J. Gynaecol. Oncol.** v. 25, n. 2, p.151-156, 2004.
- MUNOZ, N. et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. **Int. J. Cancer.** v. 111, n. 2, p. 278-285, 2004.
- NEVES-JORGE, J. P. et al. Tratamento: abordagem no homem e na mulher. In: CONSENSO BRASILEIRO DE HPV, 1., 2000, São Paulo. **Anais...** São Paulo: BG Cultural, 2000. p. 111-134.
- NEWALL, C. A.; ANDERSON, L. A.; PHILLIPSON J. D. Herbal medicines: a guide for health-care professionals. Pharmaceutical Press, 1996.
- NIEMINEN, P. et al. Treatment of genital HPV infection with carbon dioxide laser and systemic interferon alpha-2b. **Sex Transm Dis.** v. 21, n. 2, p. 65-69. 1994.
- NIWA, K. et al. Topical vidarabine or 5-fluorouracil treatment against persistent HPV in genital (pre)cancerous lesions. **Oncol Rep.** v. 10, n. 5, p. 1437-41, 2003.
- NORONHA, V. et al. Human papillomavirus associated to uterine cervix lesions. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 32, n. 3, p. 235-240, 1999.
- OLIVEIRA, M. C. et al. HPV and oral carcinogenesis: a bibliographic review. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** v. 69, n. 4, p. 553-559, 2003.
- PEREYRA, G. A. E.; TACLA, M. HPV na mulher. In: CONSENSO BRASILEIRO DE HPV. 1., São Paulo. **Anais...** São Paulo: BG Cultural, 2000. p. 17-44.
- PINTO, A. P.; TULIO, S.; CRUZ, O. R. HPV co-factors in cervical carcinogenesis. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 48, n. 1, p. 73-78, 2002.
- RODEN, R. B.; LING, M.; WU, T. C. Vaccination to prevent and treat cervical cancer. **Hum Pathol.** v. 35, n. 8, p. 971-982, 2004.
- RUGE S. et al. CO2 laser vaporization in the treatment of cervical human papillomavirus infection in women with abnormal Papanicolaou smears. **Gynecol. Obstet. Invest.** v. 33, n. 3, p. 172-176, 1992.
- SHELLEKENS, M. C. et al. Prevalence of single and multiple HPV types in cervical carcinomas in Jakarta, Indonesia. **Gynecol. Oncol.** v. 93, n. 1, p. 49-53, 2004.
- SCHULZ, V.; HAENSEL, R. Rationale Phytotheapie. Ratgeber fuer die aertzlich Praxis. 3 **Aufl. Springer Verlag.** 1996. p. 306-310.
- SCHÜNEMANN JUNIOR, E.; URBAN, C. A.; BUDEL, V. M. Quimioterapia neoadjuvante em câncer localmente avançado do colo do útero. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 24, n. 10, p. 675-680, 2002.
- SOWJANAYA, A. P. et al. Prevalence and distribution of high-risk Human papilloma virus (HPV) types in invasive squamous cell carcinoma of the cervix and in normal women in Andhra Pradesh, India. **BMC Infect Dis.** v. 5, n. 1, p. 116, 2005.
- STRUZZIERO, E.; CORBO, M. Beta interferon in clinical practice. **Minerva Ginecol.** v. 46, n. 9, p. 487-489, 1994.
- SOLOMON, D. et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. **J. Am. Med. Assoc.** v. 287, n.16, p. 2114-2119, 2002.
- SYED, T. A. et al. Management of intravaginal warts in women with 5-fluorouracil (1%) in vaginal hydrophilic gel: a placebo-controlled double-blind study. **Int. J. STD AIDS,** v. 11, n. 6, p. 371-374, 2000.
- SYED, T. A.; LUNDIN, S. Topical treatment of penile condylomata acuminata with podophylotoxin 0.3% solution, 0.3% cream and 0.15% cream. A comparative open study. **Dermatology,** v. 187, n. 1, p. 30-3, 1993.
- TAHA, N. S. A. et al. Avaliação do grau e da extensão das alterações térmicas produzidas pela cirurgia de alta frequência no colo uterino. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 23, n. 1, p. 57-51, 2001.
- TAY, S. K. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. **Int. J. STD AIDS,** v. 7, n. 4, p. 276-280, 1996.
- TUCKER, S. B.; ALI, A.; RANSDALL, B. L. Plantar wart treatment with combination imiquimod and salicylic acid pads. **J. Drugs Dermatol.** v. 2, n. 2, p. 124-126, 2003.
- WAGNER, H.; JURCIC, K. Immunologic studies of plant combination preparations: in vitro and in vivo studies on the stimulation of phagocytosis. **Arzneimittelforschung,** v. 4, n. 10, p. 1072-1076, 1991.
- WHEELER, C. M. Preventive vaccines for cervical cancer. **Salud Pública Méx.** v. 39, n. 4, p. 283-287, 2004.
- YIM, E. K. et al. Proteomic analysis of antiproliferative effects by treatment of 5-fluorouracil in cervical cancer cells. **DNA Cell Biol.** v. 23, n. 11, p. 769-76, 2004.
- YOKOHAMA, M. et al. Retinoic acid and interferon-alpha effects on cell growth and differentiation in cervical carcinoma cell lines. **Obstet. Gynecol.** v. 98, n. 2, p. 332-340, 2001.

Recebido para publicação em: 31/01/05  
 Received for publication on: 31/01/05  
 Aceito para publicação em: 03/03/06  
 Accepted for publication on: 03/03/06

UNIVERSIDADE PARANAENSE

PÓS-GRADUAÇÃO

STRICTO SENSU

CIDADE  
UNIVERSITÁRIA



design

# Mestrado em Ciência Animal

Recomendado pela CAPES

**Público Alvo:**

Destina-se aos portadores de diploma de graduação reconhecidos pelo MEC, em Medicina Veterinária, Ciências Biológicas, Farmácia, e áreas afins.

**Área de Concentração:**

Saúde Animal

**Linhas de Pesquisa:**

Cirurgia, Anestesiologia e Terapêutica Experimental  
Medicina Veterinária Preventiva e Reprodução Animal  
Morfofisiologia do Sistema Digestório

**Objetivos:**

Consolidar atividades científicas em Ciência Animal, formando profissionais com capacidade para produzir, divulgar e utilizar conhecimentos relevantes à saúde animal, destinados ao ensino, pesquisa e atuação no setor produtivo.

**Informações**

[www.unipar.br](http://www.unipar.br)

Secretaria de Pós-Graduação Stricto Sensu  
Tel: 44 3621-2885 e/ou 44 3621-2828, ramais 1285 e 1350  
e-mail: [mtdcienanimal@unipar.br](mailto:mtdcienanimal@unipar.br)

