



LIGA DE ENSINO DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE DO NORTE
CURSO: ENFERMAGEM
DISCIPLINA: TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – II

LAYSE RODRIGUES DA SILVA

OS CONTRACEPTIVOS ORAIS COMO POTENCIALIZADOR DO HPV PARA
O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

NATAL-RN

2014

LAYSE RODRIGUES DA SILVA

OS CONTRACEPTIVOS ORAIS COMO POTENCIALIZADOR DO HPV PARA
O CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

Artigo científico, apresentado como requisito final para conclusão da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Docente: Prof^ª Ms. Patricia de Cássia Bezerra Fonseca

NATAL-RN

2014

RESUMO

O câncer de colo do útero que está associado à infecção persistente por subtipos oncogênicos do vírus HPV (Papilomavírus Humano) e ainda é a segunda causa morte na população feminina . Dentre os fatores de risco para esse tipo de neoplasia, estão o uso prolongado de contraceptivos orais. Esse estudo objetiva analisar a influência dos contraceptivos orais como potencializador do HPV para o câncer de colo do útero e os desafios da enfermagem na prevenção primária e sua detecção precoce. Realizou-se uma revisão bibliográfica integrativa a partir de fontes de levantamento secundárias, artigos científicos originais e completos publicados entre o período de 2009 a 2014, disponível na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Foram identificados 4 estudos que examinam o risco para o câncer de colo do útero que apontaram para influencia duas vezes maior para o câncer cervical. Demonstrou-se ainda que o tempo de uso de contraceptivos orais para a ocorrência de lesão cervical é de cinco a nove anos. Os dados foram insuficientes para estabelecer um critério de influência global, visto que parte das citações não esclarecem essas alterações. Portanto, o enfermeiro deve conhecer as manifestações clínicas da neoplasia uterina e está apto a fazer o aconselhamento dos contraceptivos orais no uso em longo prazo, embora seja preciso pesquisar sobre o assunto com estudos mais detalhados que esclareçam os profissionais da área e as usuárias desses fármacos.

Palavras-chave: contraceptivos orais, fatores de riscos, câncer cervico uterino, câncer de colo de útero, HPV.

ABSTRACT

Cancer of the cervix that is associated with persistent infection with oncogenic subtypes of HPV (Human Papillomavirus) virus and is still the second leading cause death in the female population. Among the risk factors for this type of cancer are prolonged use of oral contraceptives. This study aims to analyze the influence of oral contraceptives as a potentiator of HPV to cervical cancer and the challenges of nursing in primary prevention and early detection. We conducted an integrative literature review from secondary sources of survey, complete and original scientific articles published between the period 2009 to 2014, available in Portuguese, English and Spanish. 4 studies examining the risk for cancer of the cervix that pointed to influences twice for cervical cancer were identified. It has been demonstrated further that the time of use of oral contraceptives for the occurrence of a cervical lesion is five to nine. Data were insufficient to establish a criterion of global influences, since the citations do not account for these changes . Therefore , the nurse should know the clinical manifestations of uterine cancer and is hapto to do counseling in the use of oral contraceptives in the long term , although it is necessary to research on the subject with more detailed studies to clarify the professionals and the users of these drugs .

Key-words: oral contraceptives , risk factors , uterine cervical cancer , cervical cancer , HPV .

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 REFERENCIAL TEÓRICO	10
2.1 ANATOMIA DO ÚTERO	10
2.2 O CÂNCER DE COLO UTERINO.....	10
2.2.1 PAPILOMA VÍRUS HUMANO.....	11
2.2.2 TABAGISMO	12
2.2.3 RELAÇÃO SEXUAL PRECOCE	12
2.2.4 MULTIPLICIDADE DE PARCEIROS	13
2.2.5 USO PROLONGADO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS	14
3 METODOLOGIA.....	16
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	18
5 CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

O dinamismo do envelhecimento populacional e o aumento da incidência e prevalência do câncer em todo o mundo tem se tornado uma preocupação das autoridades, considerando que o envelhecimento da população deve ser acompanhado de uma melhor qualidade de vida para as pessoas e de uma diminuição de patologias.

O Brasil é um país com mais de 195,2 milhões de habitantes, destes 100,5 milhões são mulheres o que representa uma percentagem de 51,5% mulheres e 48,5% de homens. Com relação à idade, 30,6 milhões possuem até 19 anos, enquanto 37,7 milhões apresentam idade superior a 40 anos (IBGE, 2011).

Entretanto, em 2008, de acordo com Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde as neoplasias (tumores) representam a segunda causa de óbito na população (exceto as *“Demais causas definidas”*), o que representa mais de 14,6% do total de mortalidades ocorridas no país (INCA, 2011)

O câncer do colo do útero é caracterizado pela replicação desordenada do epitélio de revestimento do órgão, comprometendo o tecido subjacente (estroma) e podendo invadir estruturas e órgãos contíguos ou a distância. Há duas principais categorias de carcinomas invasores do colo do útero, dependendo da origem do epitélio comprometido: o carcinoma epidermóide, tipo mais incidente e que acomete o epitélio escamoso (representa cerca de 80% dos casos), e o adenocarcinoma, tipo mais raro e que acomete o epitélio glandular (BRASIL, 2013)

É uma doença de desenvolvimento lento, que pode cursar sem sintomas em fase inicial e evoluir para quadros de sangramento vaginal intermitente ou após a relação sexual, secreção vaginal anormal e dor abdominal associada com queixas urinárias ou intestinais nos casos mais avançados (INCA, 2011)

Segundo a World Health Organization (2008), esse tipo de neoplasia é o terceiro câncer mais comum no mundo, com aproximadamente 530 mil casos novos por ano no mundo, sendo responsável pelo óbito de 274 mil mulheres por ano. Dos casos diagnosticados mais de 80% ocorrem nos países em desenvolvimento (WHO, 2008) que concentram 82% da população mundial (UN, 2008).

Em 2014, são esperados 15.590 casos novos anuais de câncer de colo do útero no Brasil, com um risco estimado de 15,33/100.000 mulheres, com diferentes

incidências nas diversas regiões do país: mais incidente na região Norte (23,57/ 100 mil) e na região Centro-Oeste (22,19/ 100 mil), embora no Nordeste (18,79/ 100 mil), seja o segundo mais frequente (INCA,2014).

As diferenças regionais se expressam de forma semelhante na mortalidade proporcional. Em 2011, na região Norte, as mortes por câncer do colo do útero representaram cerca 17% de todos os óbitos por câncer em mulheres, ocupando a primeira posição e no Nordeste ocuparam a segunda posição, 9%. (BRASIL. DATASUS/SIM, 2011).

O câncer do colo do útero está associado à infecção persistente por subtipos oncogênicos do vírus HPV (Papilomavírus Humano), especialmente o HPV-16 e o HPV-18, responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais (WHO, 2010).

Além de aspectos relacionados à própria infecção pelo HPV (subtipo e carga viral, infecção única ou múltipla), outros fatores ligados à imunidade, à genética e ao comportamento sexual parecem influenciar os mecanismos ainda incertos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e também a progressão para lesões precursoras ou câncer. Desta forma, o tabagismo, a iniciação sexual precoce, a multiplicidade de parceiros sexuais, a multiparidade e o uso de contraceptivos orais são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de câncer do colo do útero (INCA, 2011).

Os contraceptivos hormonais estão geralmente na forma de associações, pois há minimização dos efeitos adversos se comparados às formulações que apresentam estrogênios ou progestogênios isolados. Os contraceptivos combinados em que estrógenos estão presentes em concentrações maiores ou iguais a 50 µg foram chamados de primeira geração, enquanto os de segunda geração correspondem aos produtos com baixa concentração estrogênica (<35µg) e progestogênios (ciproterona, levonorgestrel e etinodiol). Os de terceira geração contêm progestogênios de menor poder androgênico (gestodeno, desogestrel e drospirinona). O conteúdo reduzido de estrógenos e progesterona nas pílulas de segunda e terceira gerações diminui os efeitos adversos e os riscos associados ao uso dos contraceptivos hormonais (PEREIRA; ANGONESI, 2009).

Os anticoncepcionais orais, tanto combinados trifásicos quanto os de baixa dosagem, estão associados ao aumento da transcrição do HPV. Segundo alguns autores, o uso de contraceptivos hormonais por mais de cinco anos eleva o risco de desenvolver lesão intraepitelial de alto grau em pacientes com infecção HPV.

Para outros autores, o contraceptivo hormonal parece ser importante fator na etiopatogênese do câncer do colo uterino se o uso ocorrer antes do completo desenvolvimento do trato genital feminino, isto é antes dos 17 anos de idade (SILVA, 2010).

Demonstrou-se ainda que o tempo de uso de contraceptivos orais para a ocorrência de lesão cervical revelado em estudos, foi de cinco a nove anos. Parece que mecanismos relacionados ao componente hormonal facilitam a persistência viral e a promoção da forma episomal do DNA-HPV para a integração dentro do genoma do hospedeiro.(DOS ANJOS et.al, 2010)

No Brasil, uma das estratégias de controle dos índices de neoplasias cervicais foi a elaboração de um plano que visou desenvolver políticas de prevenção de saúde de forma integrada nos 3 níveis de complexidade do sistema, chamado de Política de Atenção Integral à Saúde da Mulher. A política estabelece, dentre os objetivos, a promoção para a melhoria da saúde das mulheres brasileiras, mediante a garantia de direitos legalmente constituídos e ampliação do acesso aos meios e serviços de promoção, prevenção, assistência e recuperação da saúde, em todo o território brasileiro. Apresenta como meta aumentar em 30% a cobertura do Papanicolau (o exame preventivo de câncer do colo do útero) na população de risco (35 a 49 anos) e como prioridade busca reduzir a morbimortalidade por câncer cérvico-uterino nessa população, estabelecendo como ação o apoio a organização da atenção ao câncer do colo uterino, em todos os níveis de complexidade (BRASIL, 2004)

Outra estratégia foi o 'O Viva Mulher' – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama, parceria entre o INCA e o Ministério da Saúde - criado com o objetivo, dentre outras metas, de reduzir a incidência, a mortalidade e as repercussões físicas, psíquicas e sociais desses cânceres na mulher. (SÃO BENTO et. al, 2010)

Dentro dessa perspectiva de prevenção o Ministério da Saúde acatou a recomendação da Organização Mundial de Saúde – OMS- e incorporou a vacina quadrivalente contra HPV no Sistema Único de Saúde em novembro de 2013 (BRASIL, 2013). A campanha de vacinação, lançada em março de 2014, tem como público alvo meninas entre 11 e 13 anos e pretende vacinar até 2015 a faixa etária de 9-13 anos, pois acredita-se que é nessa faixa etária que a vacina garante maior proteção, já que as adolescentes não iniciaram a vida sexual, e, por isso, não

estiveram expostas ao vírus, sendo altamente eficaz contra os tipos de HPV 6, 11, 16 e 18 (BRASIL, 2013).

Frente a este cenário de prevenção e de questionamento quanto aos fatores mais favoráveis ao surgimento das neoplasias de colo uterino, considerando a magnitude da doença, as estratégias estabelecidas e o crescente número deste câncer na população, esse estudo tem como objetivo geral descrever como os contraceptivos orais podem potencializar o HPV para o câncer de colo do útero.

Para atingir o objetivo geral deste trabalho, é necessário *a priori* conhecer de forma sucinta esses fatores de risco, a fim de que possamos compreender a participação e a influência dos contraceptivos orais na oncogênese do câncer de colo do útero.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ANATOMIA DO ÚTERO

O útero é um órgão do aparelho reprodutor feminino que está situado no abdome inferior, por trás da bexiga e na frente do reto e é dividido em corpo e colo. Esta última parte é a porção inferior do útero e se localiza dentro da cavidade vaginal.

Anatomicamente é subdividido em uma parte em forma de domo acima das tubas uterinas, chamada de fundo, uma parte central cônica chamada corpo e uma parte inferior estreita, chamada de colo ou cérvix, que se abre para a vagina. Entre o corpo e o colo do útero fica o istmo, uma região comprimida, medindo aproximadamente 1 cm de comprimento. O interior do corpo do útero é chamado de cavidade do útero e o interior estreito do colo é chamado de canal do colo do útero. O canal do colo do útero se abre na cavidade do útero, no óstio interno, e na vagina, no óstio externo (MARIEB; HOEHN, 2009; TORTORA; NIELSEN, 2013).

O colo ou cérvix por sua vez, é subdividido em ectocérvix (porção vaginal) e endocérvix. A ectocérvix é revestida por epitélio escamoso estratificado não queratinizado contínuo com a cúpula vaginal, enquanto que a endocérvix é coberta por epitélio colunar secretor de muco. O ponto onde esses dois epitélios se encontram é denominado junção escamocolunar. De acordo com a idade da mulher a posição da junção escamocolunar varia, gerando uma zona de transformação, composta por novo epitélio escamoso em uma área previamente ocupada por epitélio colunar. É nesta zona de transformação que se desenvolvem as lesões pré-cancerosas e cancerosas do colo do útero (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Existem dois aspectos histológicos básicos que estão relacionados ao câncer uterino: um deles é caracterizado quando ao epitélio glandular da endocervice encontra-se atípico, tais alterações, juntamente com o rompimento da camada basal e o extravasamento de células atípicas para o tecido conjuntivo é classificado como adenocarcinoma e o segundo, apresenta-se, quando o câncer afeta a região escamosa, na grande maioria das vezes na junção escamo-colunar (JEC) é denominado de carcinoma epidermóide ou escamoso.

2.2 O CÂNCER DE COLO UTERINO

O Câncer cervical ou de Colo de útero inicia-se a partir de uma lesão pré-invasiva (anormalidades epiteliais conhecidas como displasia e carcinoma *in situ* ou

diferentes graus de neoplasia intra-epitelial - NIC), é curável em até 100% dos casos que, em geral, progride lentamente, por anos, antes de atingir o estágio invasor da doença, quando a cura se torna mais difícil ou, às vezes impossível (OLIVEIRA et.al, 2011).

Essa neoplasia está associada à infecção persistente por subtipos oncogênicos do vírus HPV (Papilomavírus Humano), especialmente o HPV-16 e o HPV-18, responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais (WHO, 2010). Porém não é suficiente para o desenvolvimento da doença, logo, o comportamento sexual parecem influenciar os mecanismos ainda incertos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e também a progressão para lesões precursoras ou câncer.

Desta forma, o tabagismo, a iniciação sexual precoce, a multiplicidade de parceiros sexuais, a multiparidade e o uso de contraceptivos orais são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de câncer do colo do útero (INCA, 2011).

2 2 1 PAPILOMA VÍRUS HUMANO

A infecção genital causada pelo HPV é considerada a DST mais frequente no mundo, com prevalência geral que varia de 13,7 a 54,3% (INCA, 2010).

De acordo com Silva (2010), o genoma do HPV é constituído por aproximadamente oito *open reading frames* (ORF), possuindo pelo menos seis genes que se apresentam precocemente e dois genes tardiamente, sendo denominados respectivamente de E (*Early*) e L (*Late*). A região E é formada pelos genes, E1, E2, E4, E5, E6 e E7. Dentre eles, o gene E1 tem relação com a replicação viral, o E2 com a transcrição e a replicação e o E4 com a maturação viral e alteração da matriz intracelular. E5, E6 e E7 estão envolvidos na transformação celular. A região L é formada pelos genes L1 e L2, que codificam as proteínas do capsídeo. Somando-se a isso, o genoma é dotado de uma região reguladora denominada *Long Central Region* (LCR) ou *Upstream Regulatory Region* (URR), variando de 400 a 1000 pbs, localizada entre as regiões L1 e E6. Nessa região, existem sequências estimuladoras e repressoras da transcrição viral, além de originar a replicação viral.

No que se diz respeito ao seu ciclo patogênico, o HPV é um parasita intracelular obrigatório que infecta células mitoticamente ativas da camada basal do epitélio pavimentoso do colo uterino e, a partir daí, estabelece um ciclo. Isso explica

a frequente origem das lesões na junção escamocolunar, pois neste local há acesso imediato às células basais e parabasais do epitélio. A infecção se estabelece no organismo, geralmente, por microtraumas no intercuro sexual. (PLÁCIDO, 2012)

2 2 2 TABAGISMO

O hábito de fumar tem sido relacionado com maior incidência e persistência da infecção pelo HPV e evolução para displasia, carcinoma *in situ* e neoplasia invasiva. A persistência da infecção pelo vírus, aparentemente relacionada com o fumo, parece estar diretamente relacionada com o desenvolvimento do câncer do colo uterino (SILVA, 2010).

Os dois mecanismos principais pelo qual o hábito de fumar contribui para a oncogênese cervical são a exposição direta do DNA das células epiteliais cervicais a nicotina e a cotidiana e a metabólicos esperados a partir de reações com hidrocarbonetos policíclicos e aminas aromáticas, outros componentes da fumaça do cigarro. Um segundo mecanismo que pode explicar a carcinogênese relacionada ao tabagismo é a imunossupressão. Uma diminuição do número de células de Langerhans na cérvix de fumantes foi observada por alguns autores (MATTA, 2011).

Para Rosa et al. (2009) a associação entre tabagismo e HPV na carcinogênese cervical não possui uma evidência biológica que elucide o fator, porém sabe-se que os carcinógenos presentes no tabaco podem ser encontrados no muco cervical e estes poderiam danificar diretamente o DNA da célula ao favorecer a expressão exagerada dos oncogênes virais E6 e E7 interferindo no controle celular exercido pelas proteínas p53 e Rb. Além disso, pode ocorrer comprometimento da resposta imunológica local, facilitando a persistência da infecção.

2 2 3 RELAÇÃO SEXUAL PRECOCE

Um estudo feito pela Franceschi et.al. (2009) que tinha como objetivo entender por que mulheres mais pobres correm maior risco de desenvolver esse tipo de câncer revelou uma associação entre a iniciação sexual precoce e índices mais elevados de câncer do colo do útero. Segundo a autora desse estudo, mulheres mais pobres tendem a iniciar sua vida sexual em média quatro anos antes do que mulheres de classes sociais mais elevadas, assim elas entrariam em contato mais cedo com o vírus que leva ao desenvolvimento do câncer do colo do útero, dando ao

vírus mais tempo para produzir a longa cadeia de eventos que, anos mais tarde, levaria ao câncer.

De acordo com Duarte et.al. (2011) a precocidade das relações sexuais está diretamente relacionada ao aumento do risco de câncer cervical, pois a zona de transformação do epitélio cervical é mais proliferativa durante a puberdade e a adolescência, devido à maior vulnerabilidade nesse período, sendo suscetível a alterações induzidas por agentes sexualmente transmissíveis, como o HPV.

2.2.4 MULTIPLICIDADE DE PARCEIROS

Mulheres que se relacionam ou se relacionaram com mais de um parceiro sexual, têm um risco maior de adquirirem essa neoplasia. Isso ocorre pela maior exposição dessas mulheres às Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), como HPV, HIV e Herpes simples, os quais estão associados diretamente ao câncer de colo uterino.

Segundo estudos citados por Ali; Kuelker; Wassie (2012) a tendência do risco com o número de parceiros sexuais é altamente significativo. As evidências indicam que o carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma do colo ambos estão associados com o número de parceiros sexuais. Evidências de estudos de caso-controle mostram que as mulheres com câncer cervical relataram maior número de parceiros sexuais.

Essa vertente é confirmada pelo estudo sobre o número de parceiros sexuais na África Oriental e Austral publicados no ano de 2009, que revela que 90% dos homens e mulheres entre as idades de 25 e 45 anos eram sexualmente ativos e muitos deles estavam tendo pelo menos um parceiro sexual. Os homens relataram ter maior número de parceiros sexuais do que as mulheres. A maioria dos homens relatou que durante a sua vida eles têm mais de uma parceira sexual. A proporção parceria sexo feminino variou 1,41-1,86 no último ano (TODD et al., 2009)

Com relação a paridade, Silva (2010) relata aumento da incidência desta infecção com o aumento do número de gestações. Estudos citados por Dos Anjos (2010) demonstraram que o risco de NIC aumentou mais que o dobro em mulheres que tiveram quatro ou mais gestações a termo quando comparadas com as que tiveram um ou nenhum filho.

2.2.5 USO PROLONGADO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS

Dentre os fatores de risco para as neoplasias que acometem as mulheres estão os contraceptivos orais, um dos métodos reversíveis de contracepção mais utilizado em todo o mundo, devido a sua eficácia juntamente com a facilidade de acesso, embora citado como um risco, estudos relativos ao risco de câncer cervical invasivo, bem como de neoplasia intra-epitelial cervical com o uso de CO são conflitantes. Não obstante, a maioria dos estudos bem-controlados indica que não há alteração no risco de neoplasia intra-epitelial cervical e o uso de CO. Entretanto, é provável que haja uma relação causal entre o uso de CO e um maior risco reportado de adenocarcinoma cervical (PEREIRA; ANGONESI, 2009)

De acordo com Matta (2011), um dos primeiros estudos sobre contracepção hormonal foi efetuado por Harris, et al., (1980), os quais observaram um risco relativo de 2,1 para carcinoma "in situ" e displasia, em pacientes usando pílulas por 10 anos ou mais, controlando pelos fatores: idade à primeira relação e número de parceiros sexuais.

Ainda, segundo o autor acima, o mecanismo sugerido para explicar o risco aumentado - é que o efeito progestacional da pílula poderia suprimir o processo de maturação normal do epitélio cervical, o qual poderia tornar-se mais susceptível a agentes sexualmente transmissíveis, que poderiam causar lesões intra-epiteliais de baixo grau levando posteriormente ao desenvolvimento do câncer do colo uterino. Foi ainda relatado uma inclinação linear significativa do risco, com relação à duração do uso da pílula. Entre usuárias por tempo prolongado (10 anos ou mais), o risco relativo encontrado foi de 1,84. (MATTA, 2011)

O uso prolongado de contraceptivos orais como fator de risco pode estar relacionado ao incentivo à práticas sexuais sem preservativo, aumentando o risco de obter uma DST (OLIVEIRA et al., 2011).

Contudo, estudos citados por Fonseca; Tomasich; Jung (2012) reportam que a contracepção hormonal (pílulas ou injetáveis) aumenta o risco para o câncer cervical, particularmente em mulheres HPV-positivo, sugerindo que o contraceptivo oral atue como um promotor da carcinogênese induzida pelo HPV. Isso, porque acredita-se que os anticoncepcionais orais, tanto combinados trifásicos quanto os de baixa dose, estão associados ao aumento da transcrição do HPV.

De acordo com o estudo, a regulação da transcrição viral ocorre principalmente na região LCR do HPV. Pelo menos três elementos responsivos a glicocorticoides dentro da região não codificada, *long coding region* ou LCR, são elementos responsivos tanto a progesteronas quanto aos glicocorticoides, aumentando a transcrição dos genes E6 e E7. Isso porque o aumento da 16 α -hidroxilação do estradiol em 16 α -hidroxiestrone e estriol tem sido hipotetizado como um fator de risco para o carcinoma cervical. Quando a 16 α -hidroxiestrone se liga aos receptores de estrogênio, prolonga o seu efeito e aumenta a capacidade das células endocervicais imortalizadas por um HPV oncogênico, facilitando a proliferação celular. (FONSECA; TOMASICH; JUNG, 2012)

A World Health Organization reafirma esses efeitos dos anticoncepcionais gestacionais e justifica afirmando que poderiam suprir o processo de maturação normal do epitélio, o causaria, um epitélio mais susceptível a agentes sexualmente transmissíveis (WHO, 2010).

Dentro das finalidades para o uso dos contraceptivos orais, está contracepção, um dos componentes do Planejamento Familiar, que constitui em ações da Enfermagem, inseridas quase sempre no contexto da assistência materno-infantil.

Segundo a Lei do Exercício Profissional do Enfermeiro 7.498/1986, em seu artigo 11, inciso II, a prescrição de medicamentos estabelecidos em programas de saúde pública e em rotina aprovada pela instituição de saúde, é uma atividade do Enfermeiro na condição de integrante da equipe de saúde (BRASIL, 1986). Assim, o enfermeiro pode prescrever os anticoncepcionais hormonais orais; todavia, os hormonais injetáveis, quando utilizados pela primeira vez, seriam transcrição da prescrição, já que a cliente deve passar necessariamente por uma consulta médica.

De acordo com um estudo realizado por Dombrowski et.al (2013), falta a atividade dos enfermeiros no que tange à notificação de efeitos adversos dos contraceptivos orais, isso porque das notificações realizadas 51% que são realizadas por profissionais de saúde, apenas 7,8% correspondem aos profissionais de enfermagem. Este estudo demonstrou que os enfermeiros são os que menos realizam notificações dos efeitos adversos. Para os autores, anteriormente citados, o enfermeiro deve monitorar quaisquer alterações que os contraceptivos possam causar na saúde dos seus clientes, tendo como responsabilidade realizar as anotações cabíveis, podendo, por exemplo, aconselhar uma cliente a mudar de método contraceptivo (DOMBROWSKI; PONTES; ASSIS, 2013).

3 METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa realizada a partir de fontes secundárias que abordam a temática em questão, ou seja, a influência dos contraceptivos orais e o câncer de colo do útero.

Segundo Vieira e Hossne (2001, p. 136), “uma revisão bibliográfica mostra a evolução de conhecimentos sobre um tema específico, aponta as falhas e os acertos dos diversos trabalhos na área fazendo críticas e elogios e resume o que é, realmente, importante sobre o tema”.

A revisão integrativa é um método de revisão mais amplo, pois permite incluir literatura teórica e empírica bem como estudos com diferentes abordagens metodológicas (quantitativa e qualitativa). Os estudos incluídos na revisão são analisados de forma sistemática em relação aos seus objetivos, materiais e métodos, permitindo que o leitor analise o conhecimento pré-existente sobre o tema investigado. (POMPEO; ROSSI; GALVÃO, 2009).

Sendo assim, para o desenvolvimento desta revisão integrativa optou-se pela proposta de Ganong na qual permeia as seguintes etapas: 1) identificação da questão norteadora – consiste na elaboração de uma problemática pelo pesquisador de maneira clara e objetiva, seguida da busca pelos descritores ou palavras-chaves; 2) seleção da amostragem – determinação dos critérios de inclusão ou exclusão, momento de estabelecer a transparência para que proporcione profundidade, qualidade e confiabilidade na seleção; 3) categorização dos estudos – definição quanto à extração das informações dos artigos revisados com o objetivo de sumarizar e organizar tais informações; 4) avaliação dos estudos – a análise dos dados extraídos deverá ser de forma crítica; 5) discussão e interpretação dos resultados – momento em que os principais resultados são comparados e fundamentados com o conhecimento teórico e avaliação quanto sua aplicabilidade; 6) apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento – deve-se contemplar as informações de cada artigo revisado de maneira sucinta e sistematizada demonstrando as evidências encontradas. (ZANDONAI et. al, 2010)

No presente estudo a questão norteadora da revisão integrativa foi: Como os contraceptivos orais influenciam no desenvolvimento do câncer de colo do útero?

O que corresponde ao levantamento bibliográfico para essa pesquisa optou-se como fonte de levantamento de informações, artigos científicos coletados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) com os seguintes critérios de inclusão: estudos que abordem os efeitos dos contraceptivos orais no desenvolvimento do câncer de colo do útero, indexados nas bases de dados, publicados entre o período de 2009 a 2014.1, que estivessem disponíveis na língua portuguesa, inglesa e espanhola, sendo estes artigos originais e completos.

Entretanto, foram usadas como referencial Kuman(2005), Brasil (2004), Vieira e Hossne (2001), WHO (2008) e UN (2008), considerando a importância desse material para embasamento da pesquisa, como também por não terem sido encontrados outros estudos mais atualizados e com mesmo teor de informações.

Para localização dos artigos foram utilizados os seguintes descritores norteadores: “contraceptivos orais”, “fatores de riscos”, “câncer cervico uterino”, “câncer de colo de útero”, “HPV”. Como critérios de exclusão, serão descartados aqueles que não estiveram disponíveis nos referidos idiomas, que não estiveram completos ou que foram publicados antes ou após o período estipulado.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram encontrados 134 artigos, dos quais 80 estavam disponíveis na íntegra (61 em português, 10 em inglês e 9 em espanhol), destes 36 publicados no período de 2009-2014.1. Por fim, utilizando os critérios de inclusão estabelecidos previamente, foram selecionados 4 artigos, sendo 2 em português, 1 em inglês e 1 em espanhol, dispostos no Quadro 1.

Quantidade	Base de Dados	Idioma	Ano de Publicação	Periódicos
1	Lilacs	Inglês	2013	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention Online. Setembro, 22(11); 1931-43 .
1	Lilacs	Português	2009	Revista Infarma v.21 Nº 7/8, Brasília.
1	Lilacs	Espanhol	2011	Ginecol Obstet Mex v 79(9):533-539.
1	Scielo/Lilacs	Português	2010	Rev. esc. enferm. USP vol.44 no.4 São Paulo Dec. 2010

Quadro 1: Distribuição dos estudos sobre a Influência dos Contraceptivos Orais no Câncer de Colo do útero, por quantidade, base de dados, idioma, ano de publicação e periódico.

É interessante observar que poucos artigos foram encontrados dentro dos critérios de inclusão estabelecidos, destes apenas um é de enfermagem, o que indica a escassez de estudos sobre o referido tema e a importância de incentivar a pesquisa dentro da área de enfermagem oncológica. No tocante ao período de publicação, o quadro 1 mostra que os estudos encontrados são dos últimos 5 anos, resultado importante no que se refere ao interesse do tema estudado, visto que neste período tem aumentado o interesse de esclarecer qual a contribuição dos

contraceptivos orais no desenvolvimento do câncer de colo, deixando evidente o empenho para elucidar as controversias que rodeiam o assunto.

A próxima etapa da pesquisa reservou à identificação de alguns aspectos dos artigos selecionados como: o título, objetivo, métodos e resultados, os autores e a área profissional de cada um, como são demonstrados no quadro 2. O panorama apresentado a seguir serve como fundamentação teórica para o presente estudo e se pautou na discussão acerca do tema.

Título	Objetivo	Tipo de Estudo	Resultados	Autores	Área Profissional
Uso de anticoncepcional oral e o risco de câncer de mama, cervical, colo e endométrio	Examinar a evidência para associações entre o uso de contraceptivos orais e os riscos de desenvolver quatro tipos de câncer : mama, colo do útero , colo-retal e de endométrio.	Revisão Sistemática	O uso de contraceptivos orais aumenta o risco de câncer mama e colo do útero, mas diminuiu o risco para os outros colorretal e de endométrio. Outros resultados incluem diminuição do risco de câncer de ovário e aumento do risco de eventos tromboembólicos.	Jennifer M. Gierisch; Remy R. Coeytaux; Rachel Peragallo Urrutia; Laura J. Havrilesky; Patricia G. Moorman; William J. Lowery; Michaela Dinan; Amanda J. McBroom; Vic Hasselblad; Gillian D. Sanders; Evan R. Myers;	Medicina
Efeitos do uso prolongado de contraceptivos orais	Discutir os efeitos decorrentes do uso prolongado de contraceptivos orais no sistema cardiovascular; metabolismo de lipídios, carboidratos e fígado; efeitos neoplásicos; fecundidade; menopausa; pele e	Revisão Bibliográfica	O uso de CO combinados pode aumentar em cerca de duas vezes o risco de cancer cervical, mas apenas em usuarias em longo prazo (maior que 5	Polyane Virgínia da Silva Pereira; Daniela Angonesi	Farmácia

	meio ambiente.		anos) com infecção persistente pelo vírus do papiloma humano.		
Fatores de risco para câncer de colo do útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia	Avaliar a associação entre fatores de risco para câncer de colo do útero e lesões cervicais por HPV comparando-se os resultados da inspeção visual com o ácido acético (IVA), a citologia e a cervicografia.	Estudo Quali-quantitativo	As variáveis com importante associação às lesões cervicais na IVA foram: idade menor de 20 anos; um ou mais parceiros nos últimos três meses; uso de contraceptivos; presença de corrimento vaginal; e processo inflamatório moderado ou acentuado. Na citologia: baixa escolaridade e elevado pH.	Saiwori de Jesus Silva Bezerra dos Anjos; Camila Teixeira Moreira Vasconcelos; Eugênio Santana Franco; Paulo César de Almeida; Ana Karina Bezerra Pinheiro	Enfermagem
A contracepção hormonal como fator de risco para o câncer Cervical biológico, imunológico e evidências epidemiológicas	Descrever os achados biológicos, imunológicos e epidemiológicos decorrentes do uso de contraceptivos orais e sua relação.	Revisão Bibliográfica Retrospectiva	A controvérsia persiste entre os dados epidemiológicos e biológicos experimentais associação entre contraceptivos hormonais.	Julieta Ivone Castro Romero; Carlos Hernández Girón; Vicente Madrid Marina.	Medicina

Quadro 2: Síntese esquemática dos estudos sobre a Influência dos Contraceptivos Orais no Câncer de Colo do útero, segundo o título, objetivo, tipo de estudo e resultados, os autores e a área profissional de cada um.

Os estudos anteriormente citados apontam para a infecção persistente com um ou mais tipos de HPV oncogênicos como forma necessária para a carcinogênese

cervical. Assim, as mulheres que são HPV- positivos representam a população mais relevante para avaliar o risco de câncer cervical associado ao uso de contraceptivos orais .

Entretanto, a infecção pelo papilomavírus humano, próprio por si só não leva ao câncer cervical, e a expressão proteínas virais oncogênicas depende de outros cofatores endógenos-exógeno que lhe permitem exercer o seu efeito sobre a formação do neoplasma. Os estudos mostraram que uma sequência de DNA de 15 pares de bases foi suficiente para ativar a transcrição do gene por glucocorticóides e progesterona.(ROMERO; GIRON; MARINA, 2011)

Segundo o autor acima, os glicocorticóides (5'-AGAACANNNTGTTCT-3 ') atuam na região LCR do HPV- 16 aumentando a possibilidade de transcrição a partir da influência dos receptores de esteróides presentes no vírus. Os estrogênios e a proteína E7 do HPV-16 podem induzir a atividade oncoproteínas da proteína c-jun, uma proteína da família JUN e faz parte do fator de transcrição AP-1 (Ativador de proteína 1) que regula variados processos, como proliferação celular, morte, sobrevivência e diferenciação, sendo o c mais potente ativador transcricional deste grupo (REJAS, 2011). Em especial a proteína E7 do HPV-16 e HPV-18 aumenta atividade de transcrição e as concentrações do oncoproteínas c-junho.

Assim, surge a hipótese estradiol que em cooperação com o papilomavírus humano pode ativar genes de resposta rápida como a proteína c-Jun nas células infectadas, as quais formam dímeros com capacidade da API específica sites da ligação do genoma viral e aumento da transcrição de oncogenes proteínas virais E6 e E7. A região reguladora do vírus papilomavírus humano contém pelo menos três elementos deste tipo que funcionam como intensificadores da regulação da transcrição do vírus. E demonstraram que as proteínas E6, E7 e E2 têm a capacidade de se ligar a diferentes receptores nucleares e agir como co-factores, sugerindo que um mecanismo interação entre hormônios esteróides e o vírus para a regulação da carcinogênese.

De acordo com Pereira; Andonesi (2009), o uso de CO combinados pode aumentar em cerca de duas vezes o risco de cancer cervical, mas apenas em usuarias em longo prazo (maior que 5 anos) com infecção persistente pelo virus do papiloma humano.

Tal afirmação também é comprovada no estudo de Gierisch et.al (2013), onde a duração do uso de contraceptivos orais foi significativamente associada com a

incidência de câncer , tais que as mulheres HPV-positivos que usaram contraceptivos orais de 5 a 9 anos e/ou 10 anos apresentaram um aumento significativo no risco de câncer cervical em comparação com não usuárias . Esta estimativa não variam de acordo com tempo desde a primeira ou a última utilização . A tendência não foi observada para as mulheres que usaram contraceptivos orais de < 5 anos.

Do mesmo modo, o uso de contraceptivos apresentou associação positiva com a Inspeção Visual com o Ácido Acético (IVA), com grande percentual de mulheres com IVA positiva que faziam uso de contraceptivos (63,0%); já na cervicografia e citologia, os resultados se mantiveram semelhantes em ambos os grupos. Tal relação pode se apresentar controversa, pois a maioria das mulheres que fazem uso de contraceptivos orais, pela segurança do método contraceptivo, deixa de usar o preservativo, importante barreira contra as DST, inclusive o HPV (DOS ANJOS et.al, 2010)

Há de pautar ainda que sobre o rastreamento do câncer o número de exames citológicos realizados anteriormente pelas mulheres com citologia alterada foi distribuído igualmente entre as classes propostas, porém, nas cervicografias positivas, observou-se maior proporção (40,0%) no grupo que nunca havia realizado o exame antes. Fato preocupante, pois um dos maiores riscos para se desenvolver CCU é a não realização de exames citopatológicos rotineiramente (DOS ANJOS et.al, 2010)

Por fim, neste ultimo estudo, embora seja da area profissional desejada, os autores não se detiveram a analisar a expectativa do enfermeiro e seus desafios na detecção precoce do câncer cervical. Essa falta de embasamento direcionado aos profissionais da enfermagem limitou o esclarecimento sobre a conduta tomada tanto na prescrição dos contraceptivos orais como farmaco piloto no planejamento familiar, como no conhecimento dos enfermeiros na detecção do câncer a partir do exame citopatológico.

5 CONCLUSÃO

Pôde-se constatar, ao final deste estudo, que o objetivo geral desse estudo foi atendido, visto que os contraceptivos orais estabelecem dentro do ciclo celular oncogênico uma participação expressiva, logo esse mecanismo de participação deve ser esclarecida de forma mais detalhada.

No entanto, o rastreamento do câncer de colo do útero através do exame citopatológico ainda seja a maior forma de prevenção primária e detecção precoce. O enfermeiro deve conhecer as manifestações clínicas da neoplasia uterina e está apto a fazer o aconselhamento dos contraceptivos orais no planejamento familiar. Entretanto é preciso pesquisar sobre o assunto com estudos mais detalhados que esclareçam os profissionais da área e as usuárias desses fármacos.

Assim, são necessárias medidas educativas em relação ao uso indiscriminado de contraceptivos orais e sem prescrição do profissional, em especial para as mulheres com evidência de outros fatores de riscos associados, são de extrema importância, com atenção às questões relacionadas ao uso prolongado e prevenção do câncer de colo do útero através do rastreio anual, hábitos saudáveis de vida e métodos de planejamento familiar.

O incentivo à pesquisas dessa natureza permitem ao profissional que realiza o atendimento primário à mulher – o enfermeiro – a identificar fatores de riscos para as neoplasias cervicais, lançar um olhar diferenciado quanto as manifestações clínicas ainda nos primeiros sinais da doença, visando a melhor orientação, tratamento e a busca de serviços especializados as mulheres com maiores chances de desenvolver câncer de colo do útero. Também são relevantes no sentido de poder contribuir na definição de políticas públicas de saúde adequadas à redução dessa doença, uma vez que sua morbidade apresenta elevada vulnerabilidade.

REFERÊNCIAS

ALI F; KUELKER R; WASSIE B. Compreender o cancro do colo do útero, no contexto dos países em desenvolvimento. **Ann Trop Med Saúde Pública** [serial online] 2012 [citado em 22 de setembro de 2014], 5: 3-15. Disponível em: <<http://www.atmph.org/text.asp?2012/5/1/3/92871>> Acesso em: 15 Out. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: plano de ação 2004-2007. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. 2. ed. Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2013. 124 p.: il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 13)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. **Relatório de Recomendação da Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero.** nº 82. Brasília, Jun 2013. Disponível em : <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/29/VacinaHPV-final.pdf>> Acesso em: 24 jun. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 54, de 18 de Novembro 2013. **Diário Oficial [da] República Federativa Do Brasil**, Secretaria De Ciência, Tecnologia E Insumos Estratégicos, Brasília, DF, n. 224, 19 Nov. 2013. Seção 1, p.39.

BRASIL. Presidência da República. Lei Nº 7.498/86, de 25 Junho de 1986. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, DF, n. 98, 26 Jun. 1986. Seção I, p. 9.273 a 9.275. Disponível em: <<http://www.coren.rn.gov.br/web/legislacoes/exibeLei.php?titulo=LEI%20N%207.498/86,%20DE%2025%20DE%20JUNHO%20DE%201986%20>> Acesso em: 10 Dez. 2014.

DOS ANJOS, S. J. S. B. et al. Fatores de risco para câncer de colo do útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia. **Rev Esc Enferm USP** . Ano, 2010; 44(4):912-20 Disponível em : <www.ee.usp.br/reeusp/>. Acesso em: 13 out. 2014.

DOMBROWSKI, J. G.; PONTES, J. A; ASSIS, W. A. L. M. Atuação do enfermeiro na prescrição de contraceptivos hormonais na rede de atenção primária em saúde. **Rev. Bras. Enferm.** vol.66 no.6 Brasília, Nov./Dez. 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reben/v66n6/03.pdf>>. Acesso em: 10 Dez. 2014.

DUARTE, S. J. H. et al. Fatores de risco para câncer cervical em mulheres assistidas por uma equipe de saúde da família em Cuiabá, MT, Brasil. **Ciência y Enfermería XVII** (1): 71-80, 2011.

FONSECA, F. V; TOMASICH, F. D. S; JUNG, J. E. Neoplasia Intraepitelial Cervical: da Etiopatogenia ao Desempenho da Tecnologia no Rastreo e no Seguimento. **DST - J bras Doenças Sex Transm** 2012; 24(1):53-61.

FRANCESCHI, S. et al. Idade precoce da primeira relação sexual e gravidez precoce são fatores de risco para o câncer do colo do útero em países em desenvolvimento. **Br J Cancer**. 7 Abr. 2009, 100 (7): 1191-7.doi: 10.1038 / sj.bjc.6604974.

GIERISCH, J. M. et al. Uso de anticoncepcional oral e o risco de câncer de mama, cervical, coloretal e endométrio: Uma Revisão Sistemática. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention Online**; Set. 22(11); 1931-43. Disponível em: <<http://cebp.aacrjournals.org/content/22/11/1931.short>> Acesso em: 30 Out. 2014.

IBGE. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Síntese de indicadores 2011**. Rio de Janeiro, 2012.

INCA. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). **Incidência do Câncer no Brasil estimativa 2010**. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2010.

INCA. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). **ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer**. – Rio de Janeiro : MS/INCA, 2011. 128 p.

INCA.Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero. **Revista e ampliada do Programa Viva Mulher**. Abr. 2011. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/PROGRAMA_UTERO_internet.PDF>. Acesso em: 12. Mai. 2014

INCA. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). **Estimativa 2014. Incidência do Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2014. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/>>. Acesso: 06 Abr. 2014.

INCA.Instituto Nacional de Câncer (Brasil). **Atlas da Mortalidade**. Disponível em:<<http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/>>. Acesso em: 03 Mai. 2014.

KUMAR, V; ABBAS, A. K; FAUSTO, N. **Robbins e Contran**: bases patológicas das doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 1616 p.

MARIEB, E. N., HOEHN, K. **Anatomia e Fisiologia**, 3ª ed. Porto Alegre : Artmed, 2009. 1072 p.

MATTA, F. B. da. **O tabagismo e a oncogênese do câncer de colo uterino**. Recife. 2011. Monografia (Especialização em Citologia Clínica) – Centro de Consultoria Educacional. Universidade Paulista, Recife, 2011.

OLIVEIRA, A. S. M. et al.**Perfil epidemiológico das pacientes com câncer de colo uterino atendidas no serviço de cancerologia do Hospital da FAP- Fundação Assistencial da Paraíba, em Campina Grande-PB**. Nucleo de Pesquisa de Extensão. Campina Grande, 2011.

PEREIRA, P.V. S.; ANGONESI, D. **Efeitos do uso prolongado de contraceptivos orais**. Conselho Federal de Farmacia. Infarma, v.21, nº 7/8, Brasília, 2009. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/122/infarma70.pdf>>. Acesso em : 22 Out. 2014.

POMPEO, D.; ROSSI, L. A; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta paul. Enferm.**, São Paulo, v. 22, n. 4, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ape/v22n4/a14v22n4.pdf>> Acesso: 12 Mar. 2014.

PLACIDO, W. S. **Epidemiologia da infecção genital pelo Papilomavírus Humano (HPV) em população feminina geral e população carcerária**. 2012. Dissertação (Mestrado em doenças tropicais) - Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, 2012.

REJAS, R.A.G. **Expressão das proteínas c-jun, jnk, e pc-jun no carcinoma adenóide cístico e carcinoma epidermóide da cavidade bucal**. 2011. Tese (Pós Graduação em Odontologia) – Patologia Bucal – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, 2011.

ROMERO, J. I. C.; GIRÓN, C. H.; MARINA, V. M. La anticoncepción hormonal como factor de riesgo para cáncer cervicouterino: evidencias biológicas, inmunológicas y epidemiológicas. **Rev. Ginecol. Obstet. Mex.** 79(9), set. 2011.

ROSA, M. I. et al. Papilomavírus Humano e Neoplasia Cervical. **Cad, Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 953-64. 2009.

SILVA, C. **Lesões Intraepiteliais de baixo grau e de significado indeterminado: evolução, fatores associados e correlação citohistológica** [dissertação] / Criseide Silva; orientador, Dra. Renata Margarita Etchebere – Uberaba, MG, 2010.

SÃO BENTO, P. A. S. et al. O Câncer Do Colo Do Útero Como Fantasma Resistente A Prevenção Primária E Detecção Precoce. **Rev. de Pesq.: cuidado é fundamental Online** Abr/Jun (2), 2010. Disponível em: <<http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/.../514/591>>. Acesso em: 02 Out. 2014

TODD J. et al. Número relatado de parceiros sexuais: comparação de dados de quatro estudos longitudinais africanos. **Sexo Transm Infect** 2009 Abr; 85 Suppl 1: i72-80. doi: 10.1136 / sti.2008.033985.

TORTORA, G. J; NIELSEN, M.T. **Principios de Anatomia e Fisiologia**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

UN DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS. **The world population prospects: the 2008 revision**. 2008. Disponível em: <http://www.who.int/pmnch/topics/2008_populationstats/en/index.html>. Acesso : 15 Abr. 2014.

VIEIRA, S; HOSSNE, W. S. **Metodologia Científica para Áreas da Saúde**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2001.

WHO.WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International agency for research on cancer**. Globocan 2008. Lyon: WHO, 2008.

WHO. World Health Organization. **Human Papillomavirus and Related Cancers. Summary Report Update**. 2010.

WHO. World Health Organization. Information Center on Human Papilloma Vírus and Cervical Cancer. **Human papillomavirus and related cancers in Brazil**. Disponível em: < www.who.int/hpvcentre >. Acesso em: 20 Abr. 2014. (Summary Report 2010).

ZANDONAI, A.P. et al. Qualidade de vida nos pacientes oncológicos: revisão integrativa da literatura latino-americana. **Rev. Eletr. Enf.** [Internet]. 2010;12(3):554-61. Available from: <http://www.fen.ufg.br/revista/v12/n3/v12n3a20.htm>. doi: 10.5216/ree.v12i3.6957

