

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

NOTS 9.0

INFECÇÃO GENITAL PELO PAPILOMA VIRUS HUMANO
- ESTUDO DE CASOS A PARTIR DAS COLPOCITOLOGIAS DO HU-UFSC -
1992

LUISE MEURER

orientação

MARIA BEATRIZ CACESE SHIOZAWA

Florianópolis, julho de 1994.

SUMÁRIO

SINOPSE	3
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	5
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	7
OBJETIVOS	12
MÉTODO	13
RESULTADOS	14
RESULTADOS DAS CITOLOGIAS	14
ACOMPANHAMENTO DAS PACIENTES	15
A) DIAGNÓSTICO DE LIE BxGRAU	15
B) DIAGNÓSTICO DE LIE DE ALTO GRAU	17
C) POSITIVO PARA MALIGNIDADE	17
D) NOTA SUGERINDO INFECÇÃO POR HPV	17
DADOS CLÍNICOS	20
DISCUSSÃO	22
CONCLUSÕES	26
BIBLIOGRAFIA	27

SINOPSE

Durante o ano de 1992, foram registrados no SAP-HU-UFSC 80 casos de pacientes do ambulatório de ginecologia do HU que tiveram citologia com alteração epitelial não-inflamatória. Destas, foram relacionadas as 69 que tinham sinais de infecção por HPV, as quais foram acompanhadas por um período que variou entre 17 e 26 meses. Assim, a incidência de alteração epitelial não inflamatória foi de 2,95%, sendo 0,86%, associados a LIE ou ca invasor, e 2,09% como sugestivos mas não conclusivos de infecção por HPV. A identificação de sinais de HPV foi menor quanto mais grave a lesão: 100% nas LIE BxG, 30% nas LIE AG e 20% dos carcinomas invasores.

Os casos designados como sugestivos foram aqueles em que os critérios clássicos de Meigs não estavam presentes, mas haviam os denominados sinais menores, descritos por Schneider. 18,41% das pacientes com suspeita citológica de HPV e 37,5% daquelas com diagnóstico de LIE BxG com HPV nunca retornaram ao ambulatório.

No serviço de ginecologia, a conduta mais freqüentemente adotada frente a um laudo sugestivo mas não conclusivo de infecção por HPV foi fazer nova citologia. O segundo método, em freqüência, foi a colposcopia. Dos casos suspeitos, 31,6% não foram investigados, 24,5% confirmaram diagnóstico de infecção por HPV através de outro método. Além disso, 8,2% das pacientes foram tratadas, e 20,5% tiveram uma segunda colpocitologia que manteve a suspeita de infecção viral.

Os dados clínicos analisáveis, como idade, idade de início da atividade sexual, número de gestações, partos e abortos, e queixa clínica, não mostraram diferenças significativas entre os grupos de LIE BxG com HPV, LIE AG com HPV e sugestivas de HPV.

ABSTRACT

During 1992 were registred in Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (SAP-HU-UFSC), 80 gynecologic ambulatory patients cases that had a Pap sinear with non-inflammatory epithelial alteration (NIEA). From there, 69 with syms of HPV infection were selected and were accompanied for a period from 17 to 26 months. Is, the NIEA incidence was 3,44%, including HPV cytologic alterations, wich incidence was 2,95% being 0,86% associated with squamous epithelial lesion or invasive carcinoma, and 2,08% of HPV signs was as lasser as harJer the lesion: 100% in the low-grade squamous epithelial lesion (LGSEL), 30% in the high-grade squamous epithelial lession (HGSEL) and 20% in the invasives carcinomas. The cases wanned as sugestives were there in which the Meisels's classic criteria were'nt present, but there were the Scheider's mirror signs. 18,4% of the patents with HPV cytology suspected and 37,5% of there with LGSEL with diagnosis of HPV have never returned to the ambulatory. In the ambulatory of gynecology, the patients with cytology suspected of HPV infections were investigated most frequently with a new cytology. The second methode was the colposcopy. From the suspected cares, 31,6% were not investigated, in 24,5% the diagnosis of HPV infection was confirmed with anothes methode. In addition, 8,2% from the patiens were treated, and 20,5% had a second cytology that maintained the suspect of viral infection. The analisable clinical data, likes age, time of sexual activity, number of pregnanires, delives and abortions, and clinical couplain, did'nt shwow significatives differences between the group of LGSEL, HGSEL and sugestives of HPV.

Terrível
todas partes e/ou
de saúde não existem

nao tem
no outro
e se no

INTRODUÇÃO

Desde que Papanicolaou, em 1928, descreveu que as células neoplásicas da cérvix uterina podem ser observadas em esfregaços vaginais (1), e, juntamente com Traut (2) introduziu a colpocitologia como método de rotina, a prevenção do carcinoma de colo de útero tornou-se uma realidade. Nos países desenvolvidos, onde este método é utilizado amplamente pelas mulheres com vida sexual ativa, a incidência desta neoplasia decaiu, não mais aparecendo no topo da lista de incidência de neoplasias (3). Apesar de alguns estudos apontarem para um aumento na incidência desta neoplasia entre mulheres mais jovens, é fato dado que em mulheres acima de 50 anos a sua incidência declinou dramaticamente (4).

No terceiro mundo, porém, a situação não é a mesma. O carcinoma (ca) de colo uterino é a neoplasia visceral mais freqüente no Brasil. Em Santa Catarina, no período de 1981 a 1985, sua freqüência foi de 15,3% dos cânceres do sexo feminino (5). Sua mortalidade, no entanto, vem caindo, sendo que no nosso estado, no período de 1985 a 1988, foi superado pelo de mama e estômago. Na mortalidade geral feminina acima de 20 anos de idade, neste período, o câncer de colo de útero contribuiu em média, com 0,88% (6).

A cobertura do exame de Papanicolaou, em Santa Catarina, no ano de 1993, chegou a 18,69% da população-alvo (7). A nível nacional, a cobertura, segundo alguns estudos, não passa de 7,3% da população feminina acima de 20 anos (8, 9).

Baseando-se no fato de o carcinoma de colo de útero ter um perfil epidemiológico semelhante a uma doença sexualmente transmissível, tornou-se mister encontrar um agente infeccioso a quem atribuir sua etiologia (10,11,12,13,14,15). Neste sentido fizeram-se muitos estudos e, a partir dos anos 70, têm-se dado muita importância ao Human papilloma virus (HPV) (16). Este é um vírus da família Papovaviridae, do qual são descritos, atualmente, mais de 60 sorotipos diferentes, dos quais no mínimo 22 infectam a região ano-genital (17). Conhecido desde 1907 como agente etiológico das verrugas vulgares (18,19), é o agente etiológico do condiloma acuminado, doença sexualmente transmissível mais comum no mundo, e cuja incidência cresce constantemente. Em 1992, teve um índice diagnóstico de 17,5% dos casos em cada mil

lit no
do NOK
lms
Co 1985
21 e 1988

ref 1 introdução 550

2005

qual? Colômbia
circulo?

pacientes, contra 12% no ano anterior (20). Esses condilomas são geralmente associados aos vírus chamados de baixo risco, tipos 6 e 11. Preocupação maior despertam os vírus tipo 16, 18, 31 e 33, conhecidos como de alto risco, apesar de existirem estudos implicando também os tipos 6 e 11 na gênese de neoplasias (21,22).

OK
Justifica-se, assim, que se tenha interesse em estabelecer uma incidência de infecção por HPV no nosso meio, e de traçar um perfil do que acontece com as pacientes dentro do Hospital Universitário após um diagnóstico ou suspeita citológica de alteração por HPV.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Rigorni-Stern, em 1842, observaram que o carcinoma (ca) de colo uterino incide de modo bem mais freqüente em prostitutas, quando comparadas às freiras (10). Numerosos estudos posteriores, dentre os quais se destacam os de Gagnon (11) e Towne (12), confirmaram tal observação, de maneira que se afirma, hoje, que o ca epidermóide de cérvix uterina e suas lesões precursoras não ocorrem em virgens, e que o risco de uma mulher desenvolver esse tipo de lesão correlaciona-se fortemente com o número de parceiros sexuais que ela tenha, bem como com o número de parceiras que seu parceiro tenha/tenha tido (14). Assim, seguindo alguns autores, considera-se que as lesões precursoras do ca de colo uterino sejam uma entidade sexualmente transmissível, assim como a gonorréia, a sífilis, entre outras (14,15).

Até o final da década de 60, na busca por um agente etiológico, diversos patógenos foram estudados, como por exemplo, o gonococo, o *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*. Nesta época surgiram os primeiros estudos nos quais se implicava o Herpes virus tipo 2 (HSV 2) na etiologia do câncer de colo uterino. Estudos deste período apontavam para um papel do smegma, valorizando a influência do coito - sua precocidade, freqüência e variedade de parceiros sexuais (23). Por outro lado, já em 1972, usando técnicas de hibridização por DNA-DNA ou DNA-RNA, zur Hausen (que estudava o vírus Epstein Barr em linfoma de Burkitt) encontrou dificuldade em comprovar a existência do DNA HSV 2 em cânceres ano-genitais (24). Estudos prospectivos publicados mais tarde demonstraram não haver risco aumentado de desenvolver câncer cervical em pacientes com infecção pelo HSV 2 (14,25). Estudo de 1993 comparando a presença de anticorpos a diversos agentes infecciosos concluiu que o passado de infecções sexualmente transmissíveis por *Chlamydia trachomatis*, HSV e vários outros agentes, excluído o Human papilloma virus, não têm significância etiológica (26).

A partir de estudo publicado em 1974 por zur Hausen, passou-se a pensar no Human papilloma virus (HPV) como tendo algum papel na gênese do ca de colo (24), sendo que o seu papel como agente etiológico do condiloma acuminado é conhecido desde 1907, quando Ciuffo produziu condilomas em sua mão, injetando material passado em filtro com poros tão pequenos que só vírus passariam (18).

O termo coilócito para designar alteração por HPV vem desde 1956, quando Koss e Durfee descreveram células derivadas do epitélio cervical, que apresentavam clareamento peri-nuclear e condensação do citoplasma periférico. Chamaram essa alteração de atipia coilocitótica (27).

A descrição das alterações citológicas provocadas pelo HPV em condilomas genitais foi feita simultaneamente por dois grupos independentes: Meisels e Fortin, em Quebec, Canadá, a publicaram em dezembro de 1976 (28), enquanto Purola e Savia, de Helsinque, Finlândia, o fizeram em janeiro de 1977 (29). Para os primeiros, as alterações nas células escamosas seriam o aumento do volume celular, bi ou multinucleação, hipercromasia, clareamento peri-nuclear, anofilia e alterações disceratóticas. Esses são os critérios hoje chamados de clássicos para o diagnóstico de alteração provocada pelo HPV, a ser vista na citologia cérvico-vaginal.

Purola e Savia descreveram três tipos de células derivadas de lesões condilomatosas: células superficiais, ceratinizadas e com discariose; células intermediárias "condilomatosas" (com formação de halo peri-nuclear e vacuolização do citoplasma, núcleos aumentado de volume, com acentuamento da membrana nuclear, padrão irregular de cromatina, sem que se possa denominar tais alterações nucleares de discariose); e células coilocitóticas.

Um pouco mais tarde, em 1977, Meisels e cols publicaram trabalho no qual mostravam três padrões histológicos de manifestação do condiloma: a forma plana, a lesão clássica, papilomatosa, e uma forma endofítica mais rara. Chamaram atenção para o fato de que várias dessas lesões teriam sido interpretadas como displasias, o que os levava a especular se essa lesão sexualmente transmissível poderia representar uma lesão pré-cancerosa (30).

Confirmando que o HPV não faz apenas lesões acuminadas, em 1978, Laverty e cols (31) e Della Torre e cols (32) documentaram a presença de partículas virais nucleares em lesões cervicais planas.

A partir da década de 80, passou-se a aceitar que o coilócito é sinal específico de infecção por HPV, visto em esfregaços cervicais e cortes histológicos, e que a infecção da cérvix uterina pelo HPV pode expressar-se tanto por condilomas quanto por displasias (27).

Importante, também, foi o trabalho publicado por Gissmann, Pfister e zur Hausen, em 1977, no qual identificavam diferentes tipos de HPV causando condilomas (33).

Em 1980, com o desenvolvimento de anticorpos grupo-específicos que reagem com proteínas do capsídeo de vários HPVs, e o uso de técnicas de imuno-peroxidase,

Boa

*gêneros
de HPV
causando
condilomas
e displasias
1980, p. 5. An*

Shah e cols (34) demonstraram o vírus em coilócitos de aproximadamente 50% das displasias cervicais. Tais achados eram consonantes com o que publicaram zur Hausen e cols, simultânea e independentemente, no sentido de implicar o HPV na gênese do ca de colo uterino (27).

Reverendo os casos previamente diagnosticados como de NIC 2 e 3, Richart e cols, em 1983, constataram que a coexistência de lesão pelo HPV e NIC era encontrada em pacientes mais jovens. Deixaram em aberto a discussão de se o HPV é o responsável pela NIC, ou se acelera o curso da doença (35).

O HPV 16 foi descrito em 1983 por Dürst e cols, que acreditavam ser ele desencadeador das lesões pré-neoplásicas do colo uterino (36).

Crum e cols, em 1984, publicaram estudo analisando biópsias de condilomas planos, nos quais procuraram mitoses atípicas, correlacionando-as com a presença de HPV por hibridização *in situ*. Em 10 lesões com figuras anormais de mitose, 7 continham HPV 16, enquanto de 13 lesões sem essas figuras, em 7 encontraram outros tipos de HPV. Concluíram que a presença de HPV 16 está correlacionada a mitoses atípicas em condilomas planos de cérvix uterina, e que este tipo de lesão é precursor do ca invasor de colo uterino (37). Confirmaram esses achados em trabalho publicado em 1985 (38).

Kreider e cols induziram, de modo experimental, alterações semelhantes às "displasias" de colo uterino, expondo o epitélio cervical obtido de material de histerectomias e transplantado para a cápsula renal de ratos à ação do HPV (39). Anteriormente já se havia produzido transformação morfológica *in vitro*, usando o DNA do HPV (40), e McCance e cols comprovaram este tipo de alteração em cultura de queratinócito, testando especificamente o HPV 16 (41).

Em 1985, Suprun e cols, estudando a incidência de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) em mulheres israelenses, encontraram 100 mulheres com NIC, das quais 45 tinham sinais citohistológicos de infecção pelo HPV (42).

Estudando mulheres com esfregaços cervicais anormais na Alemanha e nos EUA, Schneider e cols (43) tiveram resultados semelhantes aos de Crum (38,16). Testaram separadamente HPVs de tipos 6/11 e 16/18, e correlacionaram esses achados virológicos a achados de citologia e colposcopia. O HPV foi encontrado em 75 a 83% dos casos, mas o tipo 16/18 foi isolado mais freqüentemente de lesões mais severas, estando corelacionado à evolução para carcinoma *in situ*, em período de até 24 meses. O tipo viral encontrado em intróito e vagina freqüentemente era o mesmo isolado na cérvix, e nas células exfoliadas dos parceiros sexuais dessas mulheres (43).

Usando espécimes provindos de conização cervical, Gupta e cols encontraram HPV, por hibridização *in situ*, em 71% dos casos, estando as áreas de neoplasia

intraepitelial comumente próximas a áreas condilomatosas. O tipo de HPV no condiloma era o mesmo que na neoplasia: 16, 18 e 31, com 30, 10 e 6 casos em 50, respectivamente (44,45).

Campion e cols (46) estudaram as parceiras de homens com condiloma de pênis, e sugeriram que a infecção peniana do parceiro é fator de risco para neoplasia cervical.

Em estudo prospectivo, acompanhando por 6 anos 846 pacientes com esfregaço vaginal alterado por HPV, Mitchell, Drake e Medley, encontraram um risco relativo de 15,6 em relação à população em geral. Em mulheres abaixo de 25 anos o risco relativo chega a 38,7% (47).

Mittal e cols procuraram as citologias prévias de pacientes com diagnóstico de *ca in situ* (CIS). Oitenta e oito por cento delas apresentavam coilócitos (48).

Testando espécimes de histologia de há mais de 50 anos, Collins e cols concluíram que o HPV 16 não é um vírus novo, mas que sua prevalência vem aumentando, devido a mudanças nos hábitos sexuais da população (49).

Ainda no sentido de ligar o HPV ao câncer de colo de útero, Muñoz e cols fizeram a publicação, em 1992, de estudo utilizando casos de câncer cervical registrados na Espanha e Colômbia. Encontraram HPV 16 como o mais freqüente, além do 18, 31, 33 e 35, e consideraram a relação como provavelmente causal (50).

Alguns estudos também procuraram ligar o HPV a neoplasias de outros sítios, como a bexiga, o endométrio e a laringe (51, 22)

O HPV é um vírus da família Papovaviridae, composto por capsídeo icosaédrico contendo dupla fita de DNA, medindo +/- 8 kb de comprimento. São classificados segundo o tipo de hospedeiro e pelo grau de hibridização cruzada de DNA na fase líquida. A designação de um tipo diferente de HPV requer menos de 50% de hibridização cruzada (52). Existem descritos, atualmente, mais de 60 sorotipos diferentes de HPV.

Os vírus papiloma infectam epitélio escamoso de pele e mucosa, produzindo proliferação epitelial com diferentes padrões de crescimento, que dependem do sítio e do tipo de HPV. Em infecções benignas, o tempo de incubação varia de poucas semanas a vários meses, sendo que algumas lesões apresentam regressão espontânea, enquanto outras persistem ou evoluem (52).

A nível ano-genital são 13 aos quais se dá importância, destacando-se: 6, 11, 16, 18, 31, 33 e 35 (53,17). Pensa-se que o vírus inicialmente infecta células epiteliais basais em sítio de micro-abrasão ou por contato com células basais expostas, como ocorre

na junção escamo-colunar (JEC) - 90% das infecções pelo HPV ocorrem neste sítio. O ciclo de replicação viral parece estar ligado ao processo de diferenciação do epitélio e há evidências de que o HPV pode modificar a maturação dos queratinócitos (54).

Geralmente o DNA do HPV é encontrado integrado ao genoma da célula em carcinomas cervicais, enquanto é extracromossomal nas lesões de baixo grau (55). No epitélio cervical alterado por neoplasia escamosa e áreas adjacentes normais de uma mesma paciente, o vírus pode ser encontrado sob ambas as formas (56).

O modo de ação oncogênica do HPV ainda não é bem conhecido, mas seu gene E-7 tem mostrado propriedades de transformação celular. Por outro lado, na integração do genoma viral ao da célula a inativação ou menor expressão da região E-2 (regulador da transcrição viral), e dos genes L-1 e L-2 (que regulam a produção de proteínas do capsídeo, necessárias ao ataque imunológico) (52,24).

Em termos de diagnóstico, além da citologia, colposcopia e histologia, na prática, em países onde abundam recursos, são utilizados métodos mais específicos, que detectam não só a infecção por HPV, como também o tipo viral implicado. Tais métodos são, compara-tivamente, de maior sensibilidade e especificidade. Os mais conhecidos são a hibridização in situ, o Southern Bloth e a reação de polimerase em cadeia (PCR) (57,19). A sensibilidade da citologia depende dos critérios utilizados. Se forem os critérios clássicos, acima descritos, diagnostica apenas 15% dos casos positivos pela hibridização in situ. Utilizando os critérios chamados ampliados, que incluem coilocitose discreta, disceratose discreta, hipercromasia nuclear, bi ou multinucleação e clareamento citoplasmático, como propõe Schneider, a sensibilidade chega a 84% (58).

Outros estudos mostram sensibilidade da citologia em relação à hibridização in situ de 48% quando usada a coilocitose como critério, contra 72% se forem incluídas células escamosas anucleadas e ceratinizadas, disceratose, multilucleação ou alteração coilocitótica (59). Esses achados são semelhantes aos de Gupta & cols, que encontraram sensibilidade citológica de 40%, também comparando a coilocitose e a hibridização in situ (60).

OBJETIVOS

1. Avaliar a incidência de exames colpocitológicos com alteração epitelial não-inflamatória, buscando principalmente dados acerca da incidência de infecção pelo HPV.

2. Avaliar o significado de exames colpocitológicos com sinais sugestivos mas não conclusivos de infecção por HPV.

3. Estudar a conduta adotada no serviço de ginecologia frente a um laudo colpocitológico indicando alteração por HPV, correlacionando com os achados dos métodos de investigação utilizados.

4. Correlacionar dados clínicos (como idade, queixa, número de parceiros, doença que esse(s) parceiro(s) tenha(m) tido, método anticoncepcional, tabagismo, número de gestações), com as alterações epiteliais encontradas na colpocitologia.

↳ São prospectivos

MÉTODO

Através dos laudos das 3.301 citologias realizadas no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (SAP-HU-UFSC) durante o ano de 1992, foram selecionadas aquelas que apresentavam alteração epitelial com sinais de infecção pelo HPV, tanto as que apareceram como diagnóstico, quanto as suspeitas, que apareceram como nota ao final do laudo. Destas foram escolhidas aquelas provenientes do Ambulatório de Ginecologia do hospital, excluídos os ambulatórios periféricos e o Serviço de Atenção à Saúde da Comunidade (SASC).

As lâminas foram coradas pelo método de Papanicolaou e montadas em bálsamo. Foram descritas pelo roteiro de Bethesda (62,63). Para o diagnóstico de infecção viral foram usados os critérios de Meisels (28,30). Se as alterações eram menores, pelos critérios ampliados de Schneiders (58,61), o relato foi feito sob a forma de nota, no final do laudo.

Junto ao arquivo de prontuários do mesmo hospital, foram recolhidos dados clínicos das pacientes, tais como queixa principal, idade da menarca, idade de início da atividade sexual, número de partos e idade do primeiro parto. Quando possível, estas pacientes foram entrevistadas em seu retorno ao Ambulatório de Ginecologia, sendo interrogadas quanto ao número de parceiros sexuais e doenças do(s) parceiro(s).

A partir disso, durante o ano de 1993 e até o mês de abril de 1994, estas pacientes foram seguidas passo a passo, sendo registradas as condutas, quando adotadas, sua evolução, e o resultado de citologias cérvico-vaginais realizadas neste período. O período de *follow-up*, portanto, variou entre 25 e 16 meses.

9 *março*
93 + 25 e 16
di?

RESULTADOS

Resultados das Citologias

Durante o ano de 1992 foram realizados no SAP-HU-UFSC 3.301 citologias, das quais 2.997 foram do tipo cérvico-vaginal. Destas, 2.483 foram colhidas no ambulatório de ginecologia do hospital. Outras 397 eram provenientes do SASC e 112 dos ambulatórios periféricos. Várias das pacientes do ambulatório de ginecologia fizeram mais de uma citologia no ano. Assim, o número de mulheres que realizou exame de Papanicolaou em 1992 no serviço de ginecologia foi de 2.332.

Excluídos os casos de alterações celulares de caráter indeterminado (ACCI), registraram-se 80 pacientes com alteração epitelial de caráter não inflamatório (tabela 1).

TABELA 1 : PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA DO HU-UFSC QUE FIZERAM EXAME DURANTE O ANO DE 1992 - ALTERAÇÕES EPITELIAIS

DESCRIÇÃO	No.	%
SEM ALTERAÇÃO EPITELIAL NÃO INFLAMATÓRIA	2.212	94,85
COM ALTERAÇÃO EPITELIAL NÃO INFLAMATÓRIA	80	3,44
ACCI *	40	1,71
TOTAL	2.332	100,0

* ACCI - alterações celulares de caráter indeterminado

Dentre as alterações epiteliais não inflamatórias, houve 16 casos de lesão intra-epitelial de baixo grau (LIE BxG), 10 casos de lesão intra-epitelial de alto grau (LIE AG). Dessas, 7 não apresentavam sinais de infecção por HPV, e 3 exibiam tais alterações. Houve 5 casos de carcinoma invasor, um deles com sinais de infecção por HPV. Quarenta e nove laudos não foram conclusivos, sendo colocada uma nota de que havia sinais sugestivos, mas não conclusivos de infecção pelo HPV (tabela 2).

16
10
49
5
80

**TABELA 2 : PACIENTES DO SERVIÇO DE GINECOLOGIA DO HU-UFSC, 1992
ALTERAÇÕES EPITELIAIS NÃO INFLAMATÓRIAS**

DESCRIÇÃO	COM SINAIS DE HPV	SEM SINAIS DE HPV	TOTAL
LIE BxGRAU	16 (100%)	0 (0%)	16 (100%)
LIE AGRAU	3 (30%)	7 (70%)	10 (100%)
CARCINOMA INVASOR	1 (20%)	4 (80%)	5 (100%)
SUGESTIVAS DE HPV	49 (100%)	0 (0%)	49 (100%)
TOTAL	69(86,3%)	11(13,7%)	80 (100%)

Desse modo, em 1992, no SAP-HU-UFSC foram registrados 69 casos de citologias com sinais de infecção por HPV, que são objeto deste estudo. Elas foram acompanhadas até abril de 1994, variando, portanto, o período de follow-up entre 27 e 16 meses. Neste tempo, foram adotadas as medidas julgadas necessárias pelo serviço de ginecologia, que estão abaixo listadas. Quando as pacientes foram tratadas, isso se deu pela utilização de criocauterização, cauterização química por Efurix ou ácido tricloracético, ou conização.

nome comercial

Acompanhamento das Pacientes

A) DIAGNÓSTICO DE LIE BxGRAU

Dentre as 16 pacientes com diagnóstico de LIE BxG com HPV, em que foi adotada alguma conduta diagnóstica e ou terapêutica, seis (37,5%) não retornaram ao ambulatório. Três pacientes repetiram citologia, com reafirmação diagnóstica. Uma delas não retornou. Outra fez colposcopia, que foi compatível com infecção por HPV, sendo então tratada. A terceira foi tratada, pois tinha lesões visíveis ao exame especular. Essas duas não tem citologia de controle em 93/94 pois foram encaminhadas para outros serviços após o tratamento.

Em 2 pacientes a conduta foi fazer colposcopia. Uma foi compatível com HPV e, como estava grávida, a conduta foi expectante. Terminado o pré-natal, não retornou ao ambulatório. A outra teve uma colposcopia normal e fez biopsia, que teve como resultado NIC II com sinais de HPV. Nova colposcopia, sete meses depois, mostrou algumas características de lesão de alto grau. Fez conização cujo resultado foi CIS com sinais de HPV, estando as margens livres.

Uma paciente teve um exame ginecológico normal, exceto por lesão vulvar sugestiva de HPV. Foi biopsiada em vulva e, após feito diagnóstico de lesão por HPV, foi

*21 e
usuários*

*nos
controle*

programado tratamento com ácido tricloracético (ATA). Não teve citologia de controle. As últimas 3 pacientes foram tratadas imediatamente, por terem lesões visíveis ao exame especular. Duas tiveram citologia de controle após oito meses que foi negativa para malignidade em ambos os casos. A terceira manteve as alterações, pelo que foi biopsiada e conizada fora do HU. Ainda assim a alteração citológica e colposcópica persistiu. Tratada com Efurix, teve citologia em 1993 negativa para malignidade.

O grupo das sete pacientes não investigadas após o primeiro laudo citológico continha 6 mulheres que nunca retornaram ao ambulatório. A última deste grupo, apesar de retornar, não foi investigada no momento. Realizou nova citologia após um ano, a qual foi negativa para malignidade.

TABELA 3: LESÃO INTRA-EPITELIAL DE BAIXO GRAU COM SINAIS DE HPV CONDUTAS ADOTADAS (16 pacientes)

2a. Conduta	Resultado	3a. Conduta	4a. Conduta	Citologia Controle 93/94
Não investigadas : 7 pacientes	6 não retornaram	-	-	-
	1 sem conduta adotada	-	-	cito negativa após 12 meses
Nova Cito: 3 pacientes	confirmaram	1 não retornou	-	-
		1 coloscopia	confirmou e tratou	encaminhada
		tratamento	-	encaminhada
Colposc: 2 pacientes	normal	biopsia = NIC II c/ HPV	cone em 04/94 CIS + HPV	-
	compatível com HPV	gravidez	conduta expectante	-
Biópsia: 1 paciente	confirmou	tratamento	-	-
Trataram: 3 pacientes				negativo para malignidade = 2
	1 persistiu cito e colpose	cone + Efurix		negativo para malignidade

Brasão

mas curadas

*nai sede
& HPV negativa*

na um ano em 1992

B) DIAGNÓSTICO DE LIE DE ALTO GRAU

Das 3 pacientes com diagnóstico de LIE AG com HPV, 1 fez biópsia, cujo resultado foi NIC III, sendo tratada com conização. Repetiu citologia cérvico-vaginal durante 1993, que foi negativa para malignidade.

Outra foi conizada sem biópsia prévia ou registro de colposcopia. O diagnóstico do cone foi de carcinoma *in situ* com sinais de HPV, estando a margem livre. Sua última citologia (1993) era sugestiva de infecção por HPV.

A terceira paciente fez colposcopia, que foi normal. Repetiu a citologia, que veio como LIE AG. Após mais uma citologia cujo resultado foi de alterações de significado indeterminado, a paciente não retornou ao ambulatório.

TABELA 4: LESÃO INTRA-EPITELIAL DE ALTO GRAU COM SINAIS DE HPV CONDUZIDAS ADOTADAS (3 pacientes)

2a. Conduta	Resultado	3a. Conduta	4a. Conduta	Citologia Controle 93/94
Biopsiou: 1 paciente	NIC III	Conizou	-	negativa para malignidade
Conizou: 1 paciente	-	-	-	-
Colposcopia: 1 paciente	normal	Nova Cito- LIE de Alto Grau	não retornou	-

C) POSITIVO PARA MALIGNIDADE

A paciente com diagnóstico de positivo para malignidade com sinais de HPV repetiu a citologia, que confirmou o resultado. Colposcopia e biópsia tiveram como diagnóstico lesão por HPV. Não há registro de tratamento, e a citologia de 93 é negativa para malignidade.

D) NOTA SUGERINDO INFECÇÃO POR HPV

Das 49 pacientes que tiveram no laudo a sugestão de infecção pelo HPV, em 15 não há nenhuma conduta registrada, pois nove não retornaram ao ambulatório, e 6 não foram investigadas.

Trinta e quatro, portanto, tiveram pelo menos uma segunda conduta. Vinte repetiram citologia, que reafirmou a suspeita ou fez diagnóstico em 15 (75%) casos, e foi dentro dos limites da normalidade nos outros 5 (25%). Essas não prosseguiram investigação. Das 15 primeiras, 3 fizeram colposcopia, que foi compatível com infecção por HPV em 2. Foram tratadas. A outra, cuja colposcopia foi normal, não retornou ao ambulatório. Duas pacientes foram tratadas após a segunda citologia, e o último exame, em 93, foi negativo para malignidade. Das outras 10, cuja suspeita citológica persistiu, 7 não retornaram ao ambulatório, 2 foram encaminhadas para outros serviços, e uma não continuou a investigação.

Onze pacientes foram submetidas a colposcopia como segunda conduta. Nove foram compatíveis com infecção por HPV, das quais 8 foram biopsiadas, todas com resultado de lesão por HPV. A outra paciente foi tratada, assim como 5 daquelas com biópsia. As outras 3 não retornaram ao ambulatório. Duas colposcopias foram normais, e a investigação foi interrompida.

Uma paciente foi biopsiada, mas não retornou ao ambulatório para ver o resultado do exame anátomo-patológico, que diagnosticou lesão por HPV.

Duas outras pacientes tinham lesões visíveis ao exame especular, e foram tratadas.

Desse modo, das 34 pacientes cuja suspeita citológica de infecção por HPV foi relevada, em 27 (79,4%) foi confirmada e/ou tratada a lesão. Somente em 7 mulheres (14%), uma segunda conduta não demonstrou alteração compatível com HPV.

Por outro lado, 15 mulheres com o primeiro laudo citopatológico suspeito não tiveram registro de 2a. conduta, 9 porque não retornaram ao ambulatório, e 6 porque não foram investigadas.

Muitas das primeiras pacientes foram tratadas após a segunda citologia.

**TABELA 5: LAUDO COM NOTA SUGERINDO INFECÇÃO POR HPV
CONDUTAS ADOTADAS (49 pacientes)**

2a Conduta	Resultado	3a. Conduta	Resultado	4a. Conduta	Citologia Controle 93/94
Sem investigação: 15 pacientes (31%)	6 sem investigação	-	-	-	-
	9 não retornaram	-	-	-	-
Nova Cito: 20 pacientes (41%)	15(+) HPV	encaminhadas 2 pacientes	-	-	-
		coloscopia 3 pacientes	2 compatíveis	tratamento	-
			colpo normal	não retornou	-
		tratamento 2 pacientes	-	-	negativo p/ maligni- dade
		sem investigação 8 pacientes			
	5(-)	não continuaram investigação			
Colposcopia: 11 pacientes (22%)	9 compatíveis com HPV	biópsia 8 pacientes	confirmaram	5 trataram	-
				3 não retornaram	-
		tratamento 1 paciente	-	-	-
	2 normais	não continuaram investigação	-	-	-
Biópsia: paciente(2%)	1 confirmou	não retornou	-	-	-
Tratamento: 2 pacientes (4%)	não retornaram	-	-	-	-

Dados Clínicos

Entre as pacientes com laudo indicando suspeita de HPV, a média de idade foi de 27,8 anos, variando entre 14 e 60 anos. Em média iniciaram a atividade sexual com 18,1 anos, o que variou entre 12 e 23 anos. Tiveram em média 2,2 gestações, 1,51 partos, e 0,4 abortos. O primeiro parto foi, em média, aos 21,1 anos.

A média de idade das pacientes com LIE BxG com sinais de HPV foi de 28,4 anos, variando entre 15 e 47 anos. O início da atividade sexual foi, em média, aos 16,8 anos, variando entre 14 e 18 anos. Em média tiveram 2,2 gestações, 1,5 partos, e 0,27 abortos. Tiveram seu primeiro parto, em média, aos 18,5 anos.

Das 3 pacientes com LIE AG com sinais de HPV, a média de idade foi de 27 anos (29, 19 e 33, respectivamente), sendo a média de idade de início da atividade sexual de 16 anos. Em média, tiveram 2,3 gestações, 2 partos, 0,3 abortos, sendo o primeiro parto aos 24 anos.

A paciente com carcinoma invasor com sinais de HPV tinha 47 anos, iniciou atividade sexual aos 14 anos. Teve 5 gestações, 4 partos e 1 aborto. Não sabemos a idade de seu primeiro parto.

Do total, dez pacientes referiram que o parceiro apresentava lesões compatíveis com HPV. Nas outras pacientes essa informação não foi obtida.

TABELA 6: PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA HU-UFSC, 1992 CITOLOGIAS COM ALTERAÇÃO EPITELIAL NÃO INFLAMATÓRIA - DADOS CLÍNICOS 1

	SUGESTIVAS	BAIXO GRAU
IDADE*	27,8	28,4
INÍCIO ATIV. SEXUAL*	18,1	16,9
NÚMERO GESTAÇÕES*	2,2	2,2
NÚMERO PARTOS*	1,5	1,5
NÚMERO ABORTOS*	0,4	0,3
IDADE PRIMEIRO PARTO*	21,1	18,5

* médias

No que tange ao motivo principal da consulta, o mais freqüente foi leucorréia (30%), seguida de pré-natal (23%), e alterações menstruais (incluindo dismenorréia, tensão pré-menstrual, atraso menstrual, irregularidade menstrual) (19%). Dez por cento das pacientes vieram para fazer sua rotina ginecológica, 7% vieram com dor pélvica, 7%

por alteração prévia de exame preventivo, e 4% com dor abdominal. Em 12 pacientes não havia registro de queixa.

O método anticoncepcional mais utilizado pelas pacientes é o anticoncepcional hormonal oral (38%), seguido pelo condom (5%). 24% das pacientes estavam grávidas, 4% utilizavam a tabelinha. Quatorze por cento utilizavam outros métodos, incluindo diafragma, DIU, vasectomia, hormônios injetáveis, e laqueadura tubária, e 15% não utilizavam nenhum método. Em 14 casos não havia informação a respeito.

TABELA 7: PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA HU-UFSC - CITOLOGIAS COM ALTERAÇÃO EPITELIAL NÃO INFLAMATÓRIA DADOS CLÍNICOS 2 - MOTIVO DA CONSULTA

	Número	%
Leucorréia	17	30
Pré-natal	13	23
Alter. menstruais	11	19
Rotina	6	10
Alter. prévia exame	4	7
Dor pélvica	4	7
Dor abdominal	2	4
TOTAL	57	100%

* A informação não foi obtida em 12 casos.

DISCUSSÃO

A citologia cérvico-vaginal é exame de triagem na detecção de alterações neoplásicas e pré-neoplásicas do colo uterino, tornando-o sítio da única neoplasia humana não apenas detectável precocemente, mas prevenível, na atualidade. É utilizada amplamente em países desenvolvidos, onde a incidência de carcinoma de colo uterino decaiu de maneira importante. Em países subdesenvolvidos, no entanto, a cobertura não é tão ampla, de maneira que ela continua sendo a neoplasia visceral mais freqüente, e a que mais mata mulheres no Brasil. Em Santa Catarina esta realidade é um pouco diferente, de maneira que o câncer de mama e de estômago superaram o de colo de útero em termos de mortalidade. Um dos fatores que tem contribuído para este perfil é a crescente cobertura do exame de Papanicolaou no estado, que em 1991 foi de 13,77% e em 1993 chegou a 18,69% da população-alvo (7).

Desde que foi inicialmente correlacionado ao carcinoma de colo uterino, nos anos 70, o HPV tem sido intensamente estudado, e sua ligação com a gênese dessa neoplasia cada vez mais tem sido comprovada.

Em nosso meio não há dados sobre a incidência de infecção por HPV, embora estudos retrospectivos realizados no HU-UFSC em 1992 e 1993, quando foram reexaminadas as citologias alteradas por neoplasia e lesões pré-neoplásicas, 21,3% e 24,5% apresentavam também sinais de infecção por HPV (64,65).

No presente estudo, de um total de 2.332 exames, 80 (3,44%) apresentavam alteração epitelial não inflamatória, sendo que 69 delas (2,95%) exibiam algum sinal de infecção por HPV.

Todas as 16 citologias com diagnóstico de LIE BxG tinham sinais de infecção por HPV, o que está de acordo com o que propõe Richart (66) referindo-se a lesões cujo prognóstico não é bem definido, pois neste tipo de caso podem estar envolvidos quaisquer sorotipos de HPV, tanto aqueles de baixo risco oncogênico (6 e 11), quanto os de alto risco (16,18,31,33 e 35).

Dentre os casos de LIE de AG, a maioria (70%) não tinha sinais de HPV. Do mesmo modo, apenas uma citologia (20%) com diagnóstico de carcinoma invasor apresentava sinais de infecção por HPV. Estes dados são compatíveis com inúmeros

estudos, segundo os quais os sinais de infecção viral são menos identificáveis quanto mais alto é o grau da lesão (37,35,52,42).

Nos casos de LIE de BxG com sinais de HPV, chama a atenção o grande número de pacientes que não foram investigadas, principalmente por não terem voltado ao ambulatório.

Do grupo que retornou a maioria foi submetida a tratamento, precedido ou não de nova citologia, colposcopia ou biópsia. Apesar de a colposcopia ser reconhecida como excelente método na investigação de casos de LIE com suspeita de infecção por HPV (67,2), ela só foi realizada em 4 casos, dos quais 3 tiveram resultado compatível com o exame citológico. Por outro lado, em um dos casos a primeira colposcopia foi normal. Mesmo assim esta paciente foi biopsiada e teve como resultado NIC II com HPV. Uma nova colposcopia, sete meses depois, teve padrão compatível com HPV e sinais de lesão de alto grau, sendo então conizada. O resultado do exame anátomo-patológico foi de CIS com sinais de HPV, estando as margens livres. Este pode ser tomado como um exemplo de que, por melhor que seja o método, ele é suscetível a falhas que de alguma maneira podem ser minimizadas quando se aborda o caso de uma maneira global, sem supervalorizar dados isolados.

No acompanhamento das pacientes com diagnóstico de LIE de AG a conduta registrada variou entre partir para biópsia, fazer colposcopia e conizar a paciente. A paciente que foi biopsiada teve como resultado anátomo-patológico NIC III, sendo então conizada. Teve uma citologia de controle 93/94 negativa para malignidade.

Na segunda paciente realizou-se primeiro uma colposcopia que, contudo, foi normal. Repetida citologia, reafirmou-se o diagnóstico inicial. Não retornou ao ambulatório.

A terceira paciente foi submetida a conização sem registro de colposcopia ou biópsia prévia.

11 cuidados

A evolução da paciente com diagnóstico citológico de positivo para malignidade com sinais de HPV foi atípica. Colposcopia e biópsia tiveram como diagnóstico lesão por HPV. No prontuário não há nenhum registro de tratamento. Apenas uma citologia feita em 93 que é negativa para malignidade. Esse caso deve ser encarado com muita cautela, necessitando, obviamente, prosseguimento da investigação. De qualquer maneira a hipótese de erro no diagnóstico citológico deve ser aventada, alertando para o fato de que falhas diagnósticas, por diferentes motivos, existem mesmo em métodos consagrados, como é o caso da citopatologia (1,62,63,69,70,71).

Em termos de conduta, nas pacientes com LIE de BxG repetir a citologia foi a mais frequente, tendo a mesma frequência que o tratamento. As pacientes tratadas tiveram citologia de controle negativa para malignidade em 1993/94.

A nota afirmando que havia sinais compatíveis mas não conclusivos de HPV é mais frequente que o diagnóstico conclusivo (71% dos casos de sinais de infecção por HPV). Da mesma maneira esse é o maior grupo dentro dos casos classificados como alteração epitelial não inflamatória (61%). Dessa maneira, houve nítido aumento da sensibilidade do método para diagnosticar infecções por HPV. O questionamento lógico que surge de imediato é quanto à especificidade desses achados.

Esta nota sugerindo infecção por HPV foi emitida quando estavam presentes os sinais de infecção viral propostos por Schneiders (58), mas sem haver os sinais clássicos descritos por Meisels (28). Segundo Schneiders, se estiverem presentes cinco sinais menores o diagnóstico pode ser feito representando uma sensibilidade de 84%, quando comparado à hibridização *in situ*. Ao contrário, em sendo utilizados apenas os critérios clássicos, a sensibilidade da citologia é de apenas 15% (58). Neste caso, porém, cabe ressaltar que a especificidade é alta, uma vez que o colócito é considerado patognomônico de infecção viral (61).

Como não se dispõe no HU-UFSC de métodos diagnósticos como hibridização *in situ* e PCR para confirmar a suspeita citológica de infecção por HPV, optou-se pelo acompanhamento das pacientes no sentido de buscar os resultados de colposcopias, biópsias e tratamentos realizados, que confirmaram ou não estas suspeitas.

A partir da suspeita indicada por nota, 31% não foi investigado, e no restante foi anotada alguma conduta dirigida.

No primeiro grupo, assim como nos casos de LIE de BxG com HPV, muitas pacientes nunca mais retornaram ao ambulatório. Contudo, em 6 casos, a nota levantando a suspeita de infecção viral não foi relevada, não sendo portanto tomada nenhuma medida diagnóstica e/ou terapêutica. Sem dúvida é de grande interesse prático continuar acompanhando estas pacientes.

No segundo grupo, no qual a mesma nota foi levada em consideração, a conduta no serviço de ginecologia variou entre repetir a citologia, fazer colposcopia, biopsiar ou tratar. A repetição da citologia foi realizada em 41% dos casos, sendo a conduta mais frequente, seguida da colposcopia 22%.

De um modo geral na grande maioria das pacientes que tiveram indicada suspeita de infecção por HPV, uma segunda conduta reafirmou o diagnóstico ou fez o tratamento da lesão. Esse índice chega a 79,4% (27 em 34).

Contudo, é importante salientar que este percentual está incluindo as casos em que a reafirmação dos sinais de HPV foi feita apenas por nova citologia. Isto ocorreu em 10 casos (20,4%) dos 4% suspeitos. Como nestes casos nada mais foi feito, persiste a dúvida sobre a real existência da infecção por HPV nestas pacientes.

Por outro lado, quando um método diferente da citologia foi utilizado na investigação, ele confirmou a existência de infecção por HPV em 12 casos (24,5%), contra 3 casos (6,1%) em que o achado não foi compatível com a citologia. Restam ainda 4 casos (8,21%) em que o tratamento foi instituído sem que haja registro de colpocitologia ou biópsia prévia.

Co tudo isso, no mínimo surge preocupação em relação ao grupo de pacientes não investigadas, principalmente por não retornarem ao ambulatório, pois em apenas 20,6% dos casos em que foi emitida a nota a segunda conduta não verificou qualquer alteração. Pode-se estar perdendo a oportunidade de diagnóstico e tratamento destas lesões.

No que tange aos parceiros das pacientes, de um modo geral, a informação foi obtida em apenas 10 casos, todas referindo a existência de lesões compatíveis com HPV no pênis destes parceiros. Isso reafirma a necessidade de investigar também os parceiros das pacientes com HPV, no sentido de tratá-los, quando necessário, evitando a reinfeção.

A idade das pacientes que apresentavam alteração sugestiva de infecção por HPV e aquelas com LIE de BxG não apresentou diferenças significativas: 27,8 anos nas sugestivas e 28,4 anos nas lesões de baixo grau. As pacientes com LIE de AG tiveram média de idade de 27 anos, mas a este dado não deve ser conferida maior importância, uma vez que são três pacientes com idades muito díspares (19, 29 e 33 anos).

Em média as pacientes com alteração sugestiva de HPV iniciaram atividade sexual mais tarde que aquelas com LIE de BxG: 18,1 anos nas primeiras e 16,9 anos nas segundas.

O número de gestações e partos, em média, foi igual em ambos os grupos: 2,2 gestações e 1,5 partos (0,4 abortos nas sugestivas e 0,3 nas de baixo grau).

No geral, o motivo mais frequente de consulta foi leucorréia, seguido de pré-natal, o que é o comum de um ambulatório de ginecologia (65). Em nenhum caso a queixa principal foi a presença de lesões compatíveis com HPV, o que é compatível com a literatura (3).

O método anti-concepcional mais comumente utilizado pelas pacientes é o anti-concepcional hormonal oral, seguido pelo condom. Este achado deve ser analisado com cuidado, uma vez que 23% das pacientes estavam grávidas, não referindo o uso de

método anti-concepcional. Deste modo não é possível traçar comparação com a literatura, onde a possibilidade de uso prolongado de anti-concepcionais hormonais ter algum papel como co-fator na carcinogênese no colo do útero (3, 52).

Nos prontuários não foram encontrados dados sobre o tabagismo, de maneira que esta variável não pode ser avaliada, apesar de se considerar que também ele possa ser co-fator na oncogênese na cérvix uterina (3,52).

CONCLUSÕES

1) Entre as pacientes que colheram colpocitologia no ambulatório de ginecologia do HU-UFSC no ano de 1992, a incidência de alteração epitelial não-inflamatória foi de 3,44%.

2) Entre as pacientes que colheram colpocitologia no ambulatório de ginecologia do HU-UFSC no ano de 1992, a incidência de alteração citológica por HPV foi de 2,95%. (0,86% de HPV associado a LIE escamosa ou ca invasor e 2,09% como sugestivo, mas não conclusivo de infecção por HPV).

3) No ano de 1992 os sinais de infecção por HPV foram detectados em 100, 30 e 20% dos casos diagnosticados, respectivamente, como LIE de BxG, LIE de AG e ca invasor.

4) Frente ao laudo colpocitológico com alteração sugestiva mas não conclusiva de infecção por HPV, a conduta mais freqüentemente utilizada foi a repetição do exame citológico. O segundo método mais empregado foi a colposcopia.

5) Uma quantidade não desprezível de casos, tanto de LIE de BxG com HPV, como de sinais sugestivos, mas não conclusivos de HPV, não foi investigada, principalmente porque as pacientes nunca mais retornaram ao ambulatório (6+15=21/69). Tal fato prejudica a avaliação da especificidade diagnosticada da colpocitologia para lesões por HPV.

6) Analisando os casos suspeitos que foram investigados, conclui-se ser válida a adoção de critérios diagnósticos ampliados, buscando aumentar a eficiência no rastreamento da infecção cérvico-vaginal por HPV.

7) Os dados clínicos analisáveis, como idade, idade de início da atividade sexual, número de gestações, partos e abortos, e queixa clínica, não mostraram diferenças significativas entre os grupos de LIE BxG com HPV, sugestivas mas não conclusivas de infecção por HPV.

BIBLIOGRAFIA

01. KOSS, L.G.. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. Acta Cytologica, 34:607-619, 1990.
02. NOVAK, JONES, H.W., BURNETT, L.S.. Tratado de ginecologia. 11a. edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan SA, 1988, pág. 474-524.
03. ROBBINS, S.L., COTRAN, R.S, KUMAR, V.. Pathologic basis of disease. 4a. edição, Philadelphia, W.B. Saunders, 1989.
04. WEISS, L.K. et al.. Trends in cervical cancer incidence among young black and white women in metropolitan Detroit. Cancer, 73:1849-1854, 1994.
05. Ministério da Saúde. Registro nacional de patologia tumoral - diagnóstico de câncer - Brasil, 1981/1985. São Paulo. BSB editores, 1991.
06. SILVEIRA, M. V.S., SILVEIRA, M.T., CHEREM, A.R.. Mortalidade por câncer de colo uterino e mama - estudo comparativo entre as microrregiões do estado de Santa Catarina (1985 a 1988). Florianópolis , 1991.
07. Secretaria de estado da saúde. Programa estadual de controle do câncer - Relatório anual, 1993. Florianópolis, 1994.
08. ABREU, et al. Controle do câncer cérvico-uterino: um desafio. Jornal Brasileiro de Ginecologia, 101:143-247, 1991.
09. FERRIGNO, H. & FARIA, S.L.L.O.. Prevenção do câncer cérvico-uterino. Perfil das mulheres com câncer invasor. Rev. Bras. Cancerologia, 38(1): 29-33, 1993.
10. RIGORNI-STERN. Fatti statistici relativi alle malattie cancrose. Gionale Service Progr Pathol Terap Ser 1842; 2:507-517.
11. GAGNON, F. Contribution to the study of the etiology and prevention of cancer of the cervix of the uterus. Am Journal Obst Gynecol, 60(3):516-622, 1950.
12. TOWNE, J. E.. Carcinoma of the cervix in nulliparous and celibate women. Am J Obst Gynecol, 69(3):606-613, 1955.
13. KESSLER, I.. Venereal factors in human cervical cancer: evidences from marital clusters. Cancer, 39:1912-1919, 1977.

14. RICHART R. M.. Causes and management of CIN. Cancer 60:1951-1959, 1987.
15. KOSS, L. G..Cytologic and histologic manifestations of HPV infection of female genital tract and their clinical significance. Cancer, 60:1942-1950, 1987.
16. LAWRENCE, W.D.. Advances in the pathology of the uterine cervix. Human Pathology, 22: 792-806, 1991.
17. NUOVO, G.J., DARFLER, M.M., IMPACIUM, C.C., BROMLEY, S.E. Occurrence of multiple types of human papillomavirus in genital tract lesions. Analysis by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. Am. J.Path., 138:53-58, 1991.
18. CIUFFO, G. Innesto positivo con filtrato di verruga vulgare. Giornale Italiano Malattie Venerei pelle. 48:12-17, 1907.
19. GISSMANN, L.. Linking HPV to cancer . Clinical Obstetrics and Gynecology, 32:141-147, 1989.
20. OLIVEIRA, M.DE, BECCARI, A.. Doenças sexualmente transmissíveis. Perigosos males que a AIDS fez esquecer. Globo ciência, pág. 65-69, novembro, 1993.
21. SUTTON, G. et al. Human Papillomavirus deoxiribonucleic acid in lesions of the female genital tract: evidence for type 6/11 in squamous carcinoma of the vulva. Obstet Gynecol, 70:564-568, 1987.
22. WILCZYNSKI, S.P. et al.. Human Papillomavirus type 6 in squamous cell carcinoma of the bladder and cervix. Human Pathology, 24:96-102, 1993.
23. ROTKIN, I. D.. A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. Cancer Research, 33:1353-1367, 1973.
24. ZUR HAUSEN, H.. Papillomaviruses in human cancer. Cancer, 59:1692-1696, 1987.
25. SYRJÄNEN, K.J., HEINONEN, U.M., KAURANIEMI, T.. Cytologic evidence of the association of condylomatous lesions with dysplastic changes in the uterine cervix. Acta Cytologica, 25: 17-22, 1981.
26. JHA, P. K. S. et al. Antibodies to human papillomavirus and to other genital infectious agents and invasive cervical cancer risk. Lancet, 341: 1116-1118, 1993.
27. KREBS, H.B. Milestones in HPV research. Clinical Obstetrics and Gynecology, 32(1): 107-111, 1989.
28. MEISELS, A., FORTIN, R. Condilomatous lesions of the cervix and vagina. I-citologic patterns. Acta Cytologica, 20:505-509, 1976.

29. PUROLA E., SAVIA, E.. Citology of gynecologic condyloma acuminatum. Acta Cytologica, 21:26-31, 1977.
30. MEISELS, A., FORTIN, R., ROY, M.. Condilomatous lesions of the cervix II-cytologic, colposcopic and histopathologic study. Acta Cytologica, 21(3):379-389, 1977.
31. LAVERTY C. R. e cols. The significance of non-condiloma wart virus infection of the cervical transformation zone: a review with discussion of two illustrative cases. Acta Cytologica, 22:195-201, 1978.
32. DELLA TORRE G., PILOTTI, S., DE PAOLO, G., RILKE, F.. Viral particles in cervical condilomatous lesions. Tumori, 64:459, 1978.
33. GISSMANN, L., PFISTER, H., ZUR HAUSEN, H..Human papilloma virus (HPV): characterization of four different isolated. Virology, 76:569, 1977.
34. SHAH, K.V., LEWIS, M.G., JENSON, A.B., KURMAN, R.J., LANCASTER, W.D.. Papillomavirus and cervical dysplasia. Lancet, ii: 1190, 1980.
35. CRUM, C.P. e cols. Human papilloma virus infection (condyloma) of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia: a histopathologic and statistical analysis. Gynecologic Oncology, 15:88-94, 1983.
36. DÜRST, M., GISSMANN, L., INKEBERG, H., ZUR HAUSEN, H.. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy from different geografic regions. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80: 3812-3815, 1983.
37. CRUM, C.P., INKEBERG, H., RICHART, R.M.M GISSMANN, L.. Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. The New England Journal of Medicine, 310:880-883, 1984.
38. CRUM, C.P., MITAO, M., LEVINE, R.U., SILVERSTEIN, S.. Cervical papillomaviruses segregate within morphologically distinct precancerous lesions. Journal of virology, 54(3):675-684, 1985.
39. KREIDER, J.W. e cols. Morphological transformation in vivo of human uterine cervix with papillomavirus from condilomata acuminatum. Nature, 312:639-641, 1985.
40. WATTS, S. et al. Cellular transformation by Human Papillomavirus DNA in vitro. Science, 225:634-636, 1984.
41. McCANCEM D.J. et al. Human papillomavirus type 16 alters human epithelial cell differentiation in vitro. Proc. Natl Acad Sci USA, 85:7169-7173, 1988.

42. SUPRUN, H.Z., SCHWARTZ, J., SPIRA, H.. Cervical intraepithelial neoplasia and associated condylomatous lesions - a preliminary report on 4.764 women from northern Israel. Acta Cytologica, 29(3):334-340, 1985.
43. SCHNEIDER, A., SAWADA, E., GISSMANN, L., SHAH, K.. Human papillomaviruses in women with a history of abnormal Papanicolaou smears and their male partners. Obstet Gynecol, 69:554-562, 1987.
44. GUPTA, J., SAITO, K., SAITO, A., FU, Y.S., SMOTKIN, D., SHAH, K.. Topographic study of cervical condyloma and intraepithelial neoplasia. Cancer, 59:2064-2070, 1980.
45. GUPTA, J.W., SAITO, K., SAITO, A., FU, Y.S, SHAH, K. V.. Human papillomaviruses and the pathogenesis of cervical neoplasia. Cancer, 64:2104-2110, 1989.
46. CAMPION, M.J. et al. Increased risk of cervical neoplasia in consorts of men with condylomata acuminata. Lancet, pág. 943-946, 1985.
47. MICHELL, H., DRAKE, M., MEDLEY, G. Prospective evaluation of risk of cervical cancer after cytological evidence of Human Papillomavirus infection. Lancet, pág. 573-580, 1986.
48. MITTAL, K. e cols . Koilocytosis preceding squamous cell carcinoma *in situ* of uterine cervix. Am J Clin Pathol, 87:243-245, 1987.
49. COLLINS, J.E., JENKINS, D., McCANCE, D.. Detection of human papillomavirus sequences by in situ DNA-DNA hybridisation in cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma: a retrospective study. J Clin Pathol, 41:289-295, 1988.
50. MUÑOZ, N. et. al. The causal link between Human Papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. Int. J. Cancer, 52: 743-749, 1992.
51. DUGGAN et al. The Human Papillomavirus status of 114 endocervical adenocarcinoma cases by dot blot hybridization. Human Pathology, 24:121-125, 1993.
52. AHRENDTS, M.J., WYLLIE, A.H., BIRD, C.C.. Papillomaviruses and human cancer. Human Pathology, 21(7):686-698, 1990.
53. STONE, K.M.. Epidemiologic aspects of genital HPV infection. Clinical Obstetrics and Gynecology, 32: 112-116, 1989.

54. BRESCIA, R.J., JENSON, A.B., LANCASTER, W.D. et al. The role of human papillomaviruses in the pathogenesis and histologic classification of precancerous lesions of the cervix. Human Pathology, 17:552-559, 1986.
55. HOWLEY, P.A.. On human papillomaviruses. New England J Med, 315: 1089-1090, 1986.
56. KRISTIENSEN, E., JENKINS, A., HOLM, R.. Coexistence of episomal and integrated HPV 16 DNA in squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Pathol, 47:253-256, 1994.
57. SCHNEIDER, A. & GRUBERT, T. Diagnosis of HPV infection by recombinant DNA technology. Clinical Obstetrics and Gynecology, 32:127-140, 1989.
58. SCHNEIDER, A. et al.: Sensitivity of the cytologic diagnoses of cervical condyloma in comparison with HPV-DNA hybridization studies. Diagnostic Cytopathology 3 (3):250-255, 1987.
59. MORSE, A.R. et al. DNA hybridisation of cervical scrapes: comparison with cytological findings in Papanicolaou smears. J. Clin. Path. 41:296-299, 1988.
60. GUPTA, J.W et al. Detection of human papillomavirus in cervical scrapes. A comparison of in situ hybridisation, immunocytochemistry and cytopathology. Acta Cytologica, 31:387-396, 1987.
61. SCHNEIDER, V. Microscopic diagnosis of HPV infection. Clin. Obstet. Gynecol. 32(1):148-156, 1989.
62. The revised Bethesda system for reporting cervical-vaginal cytologic diagnoses: Report of the 1991 Bethesda Workshop. Acta Cytologica, 36(3):273-276, 1992.
63. The 1988 Bethesda system for reporting cervical-vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at National Cancer Institute Workshop. Bethesda, Maryland, USA, Dec 12-13, 1988. Acta Cytologica, 33:567-74, 1989.
64. RATH, C.A.E., & RABETTI, A.C. Exame de Papanicolaou - estudo retrospectivo de 1985 a 1989 no HU-UFSC. Trabalho de conclusão de curso de Medicina. Florianópolis, 1992.
65. RABETTI, A.C. & ROSSKAMP, S.H. Lesões Neoplásicas ou Pré-Neoplásicas do colo uterino em estudo com pacientes do HU-UFSC. Trabalho de conclusão de curso de Medicina. Florianópolis, 1993.
66. RICHART, R.M. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia Obstet. Gynecol. 75:131-133, 1990.

67. REID, R. et al. Genital warts and cervical cancer V. The tissue basis of colposcopic change. AM J. Obstet. Gynecol. 148:293-303, 1984.
68. NUOVO, G.J., DARFLER, M.M, IMPRAIM C.C., BROMLEY, S.E. Occurrence of multiple types of human pappilomavirus in genital tract lesions. Am. J. Path., 138:53-58, 1991.
69. LUZATTO, R. & cols. Contribuição da escova endocervical para a acuidade do teste de Papanicolaou: estudo em 26.519 pacientes. Revista da AMRIGS, 37: 3-6, 1993.
70. SHERMAM, M.D. et al. The Bethesda System - Impact on reporting cervicovaginal specimens and reproductibility of criteria for assessing endocervical sampling Acta Cytologica, 37:55-60, 1993.
71. KOSS, L.G. Cervical (pap) smear - New directions. Cancer, 71:1406-1412, 1993.

**TCC
UFSC
TO
0001**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC TO 0001

Autor: Meurer, Luise

Título: Infecção genital pelo papiloma v



972812062

Ac. 254147

Ex.1 UFSC BSCCSM