

# Correlação entre citologia, colposcopia, histologia e tipagem viral em lesões precursoras de câncer de cérvix uterina na infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV)

PAULO SÉRGIO VIERO NAUD\*  
SIMONE DOS SANTOS BRUM\*\*  
ÂNGELA HUNSCHÉ\*\*  
KAI HUA CHOU\*\*  
MARIA BEATRIZ BAPTISTA VALIM\*\*  
SANDRA JUNGBLUT\*\*  
FRANÇOIS CATALAN\*\*\*

*Patients were submitted to a preliminary routine involving cytological, colposcopic and histological examination of cervical lesions. The sample consisted of a total of 76 patients. A subgroup of 11 patients was submitted to viral typing. Atypical transformation zones (ATZ) were detected by colposcopic in 84,2% of the patients (64). Cytopathological examination of these patients showed that 7 (10,9%) already presented some degree of dysplasia. Histological examination revealed intraepithelial neoplasias in 15 (23,4%) women and a microinvasive carcinoma in one (1,5%). Of all patients submitted to viral typing, 11 (100%) had type 16 and/or 18; 3 of them presented intraepithelial neoplasia, and one microinvasive carcinoma (36,4%). We conclude that screening for HPV infection should be based on cytological, colposcopic and histological testes of the lesions in addition to determination of viral type in order to establish a prognosis and to evaluate the need for more aggressive treatment.*

KEY WORDS: Human Papillomavirus, Cervix carcinoma, Dysplasia.

## INTRODUÇÃO

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é um agente sexualmente transmissível que tem sido implicado na gênese do câncer de colo (1,2).

A infecção pelo HPV no trato genital vem aumentando em incidência e, atualmente, talvez seja a doença viral sexualmente transmissível mais comum (3,4). O contágio ocorre após o contato de uma lesão com uma superfície epitelial sadia (5) e o período de incubação é de 1 a 8 meses (6). Um único subtipo viral ou mais podem estar presentes nas lesões (7,8,9). Atualmente mais de 60 genótipos já foram descritos, sendo que, seqüências de DNA dos tipos 16 e, menos frequentemente, 18 tem sido isolados em mais de 90% das neoplasias intra-epiteliais (NIC) (2,8), enquanto os tipos 6 e 11, que estão mais relacionados à infecção do trato urogenital e apresentam-se na forma exofítica,

infreqüentemente estão associados a lesões displásicas e ao câncer genital (10).

Os fatores de risco para aquisição desta infecção incluem múltiplos parceiros, início precoce da atividade sexual, o não uso de preservativos e contato com parceiros infectados (11). Outros co-fatores que talvez estejam implicados são o fumo, imunossupressão, vaginites, infecção pelo herpes simples e extensas zonas de transformação atípicas (12, 13, 14, 15, 16, 17).

As manifestações clínicas da infecção pelo HPV podem incluir desde a presença de verrugas em região genital, até manifestações mais inespecíficas que, em ordem decrescente de freqüência, são: corrimento, ardência/prurido, dispareunia e fissuras. Porém, muitas pacientes permanecem assintomáticas (18). Nestas, é freqüente encontrar-se amostras atípicas no exame citopatológico (Papanicolaou) de rotina, o qual pode revelar coilocitose, discariose e/ou evidência de NIC (19,20). Estas pacientes devem ser submetidas a um estudo colposcópico e análise de amostras de biópsias nos locais indicados pela colposcopia (21,22).

O presente estudo tem como objetivo correlacionar imagens colposcópicas entre outras variáveis à infecção pelo HPV.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo no ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) durante o período de março a setembro de 1991.

A amostra totalizou em 76 pacientes com sinais morfológicos e/ou histopatológicos de infecção pelo HPV a nível de cérvix. Todas as pacientes foram submetidas a uma avaliação utilizando-se um colposcópico de Zeiss com aplicação de solução de ácido acético 5% e, em alguns casos, lugol. As imagens colposcópicas foram avaliadas utilizando-se a Nomenclatura Internacional dos Achados Colposcópicos (23). Para confirmar a suspeita clínica, toda a amostra foi submetida ao estudo histológico da área alterada. Os critérios citológicos utilizados foram coilocitose mínima, bi-multinuclearidade, discariose, disceratose, aumento do

volume celular, espessamento da membrana celular, cromatina marginal e fragmentada, espessamento da membrana celular e citoplasma claro. Foram realizadas 11 determinações virais no Instituto Fournier — França, através de técnica de hibridização molecular.

As pacientes que preencheram o pré-requisito básico para serem incluídas na amostra, ou seja, infecção pelo HPV de colo uterino comprovado histologicamente, foram submetidas a um protocolo específico que continha informações sobre número do prontuário no HCPA, nome, idade, início das relações sexuais, sintomatologia, resultado do teste de Schiller, exame citopatológico, colposcopia e biópsia.

## RESULTADOS

Observou-se em nosso estudo que 46,1% (35) das pacientes estavam compreendidas na faixa etária de 21 a 30 anos (Figura 1). Cerca de 47,4% (36) das pacientes mantiveram a primeira relação sexual entre 16 e 20 anos (Figura 2).

FIGURA 1:  
Idade das Pacientes

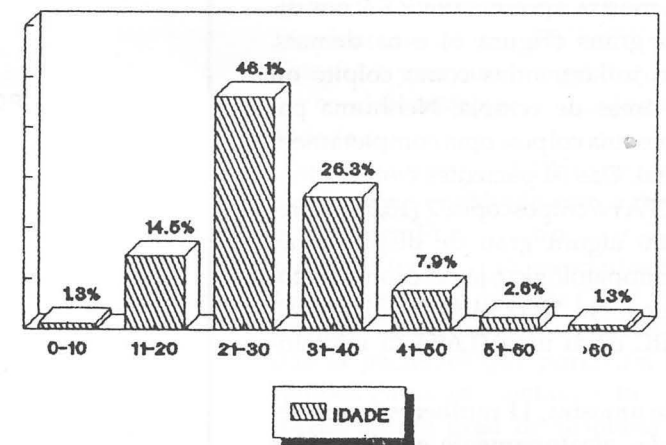
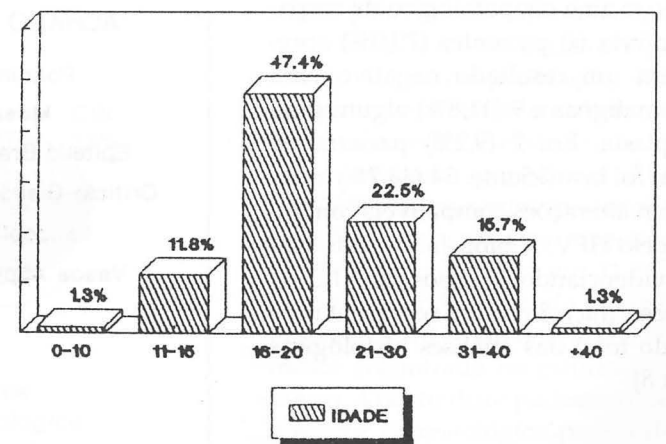


FIGURA 2:  
Idade da Primeira Relação Sexual



## SINOPSE

Realizou-se um estudo prospectivo de março a setembro de 1991, incluindo todas as pacientes encaminhadas ao ambulatório de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que apresentassem infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) a nível de cérvix uterina. As pacientes foram submetidas a uma rotina preliminar com exames citológicos, colposcópicos e histológicos das lesões cervicais. A amostra totalizou em 76 pacientes. Um subgrupo de 11 pacientes foram submetidas a tipagem viral. Verificamos que 64 (84,2%) das pacientes apresentaram zonas de transformação atípica (ZTA) na colposcopia e destas, quando submetidas ao exame citopatológico, 7 (10,9%) já possuíam algum grau de displasia. Já no exame histológico, em 15 (23,4%) mulheres foi evidenciado neoplasia intra-epitelial NIC e uma (1,6%) apresentava ca microinvasor. De todas as pacientes submetidas a tipagem viral, 11 (100%) possuíam o tipo 16 e/ou 18, sendo que destas, 3 evidenciaram NIC e 1 carcinoma microinvasor (36,4%). Concluímos que o rastreamento da infecção pelo HPV deve ser baseado no exame citológico, colposcópico e histológico das lesões, além da determinação do tipo viral a fim de estabelecer o prognóstico e avaliar a necessidade de tratamento mais agressivo.

UNITERMOS: Papiloma Vírus Humano, Carcinoma de cérvix, Displasia.

## ABSTRACT

*A prospective study was conducted from March to September 1991 on all patients referred to the sexually Transmissible Diseases outpatient clinic of the University Hospital of Porto Alegre, who presented infection by human papillomavirus (HPV) at the uterine cervix level.*

\* Professor Assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

\*\* Doutorandas do 12º semestre da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

\*\*\* Diretor do Laboratório do Instituto Alfred Fournier, OMS — França.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre — Faculdade de Medicina, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Grande parte da amostra, 47,4% (36) compareceu ao ambulatório para realizar revisões ginecológicas de rotina, sem apresentar sintomas. O principal sintoma referido foi leucorréia (21-27,6%) seguido de dor pélvica, dispareunia e ardência (14-18,4%); prurido (11-14,5%) e sangramento (3-3,9%). Duas pacientes (2,6%) queixavam-se de edema vulvar. Da amostra, 9 (11,8%) apresentavam sintomas associados (Figura 3).

O teste de Schiller foi realizado em todas as pacientes, sendo positivo em 68,4% (52) (Figura 4).

A imagem colposcópica mais encontrada foi pontilhado, que esteve presente em 35 pacientes (46,0%), seguido de mosaico, em 27 (35,5%), e epitélio branco, em 16 (21,0%). As demais imagens foram menos freqüentemente encontradas (Figura 5, Tabela 1). Cerca de 84,2% (64) da mostra apresentava ZTA em diferentes graus (Figura 6) e as demais, imagens inflamatórias como colpíte ou apenas áreas de ectopia. Nenhuma paciente possuía colposcopia completamente normal. Das 64 pacientes com evidência de ZTA na colposcopia, 7 (10,9%) apresentavam algum grau de displasia; ao exame citopatológico, já no exame histopatológico, em 15 (23,4%) foi diagnosticado NIC e em uma (1,6%) ca microinvasor.

Na amostra, 11 mulheres foram selecionadas aleatoriamente e submetidas a tipagem viral (Figura 7). Destas, 4 pacientes (36,4%) apresentavam o tipo 16, 2 (18,2%) o tipo 18 e 5 (45,4%) os tipos 16 e 18 associados.

No exame citopatológico de raspado de cérvix 60 pacientes (79,0%) apresentavam um resultado negativo para células malignas e 9 (11,8%) algum grau de displasia. Em 7 (9,2%) pacientes o material foi insuficiente. 34 (44,7%) apresentavam alterações compatíveis com infecção pelo HPV. A biópsia foi mais sensível, evidenciando 17 casos de NIC e 1 de câncer microinvasor, representando 23,7% do total das análises histológicas (Figura 8).

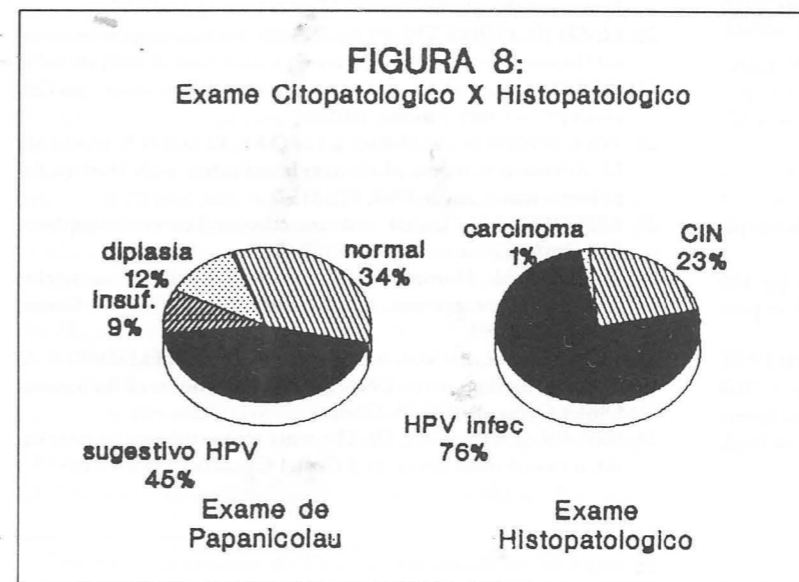
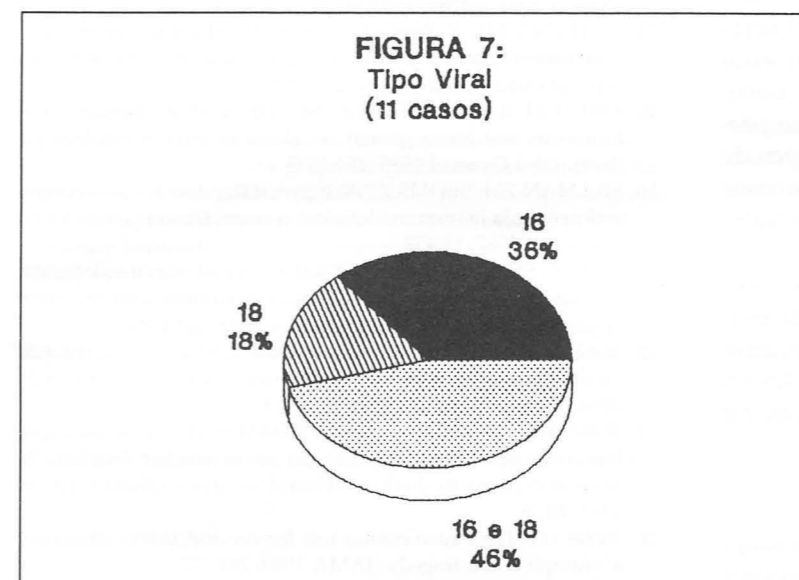
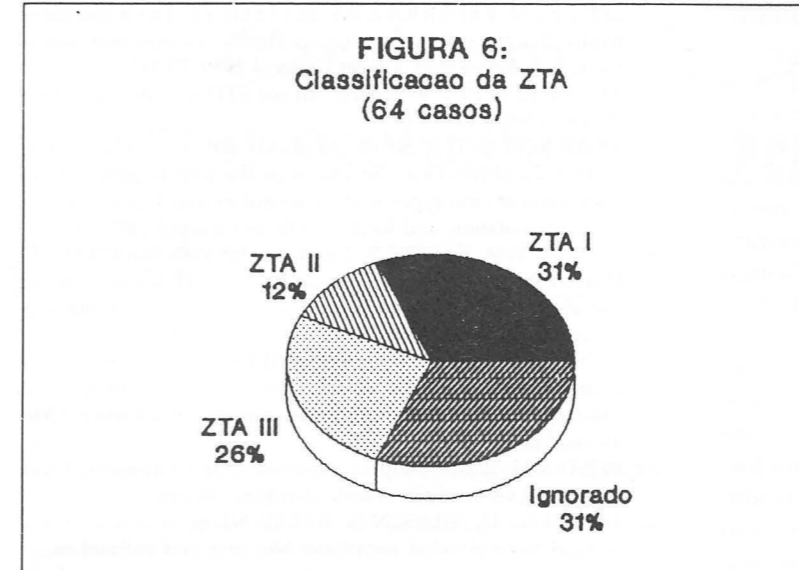
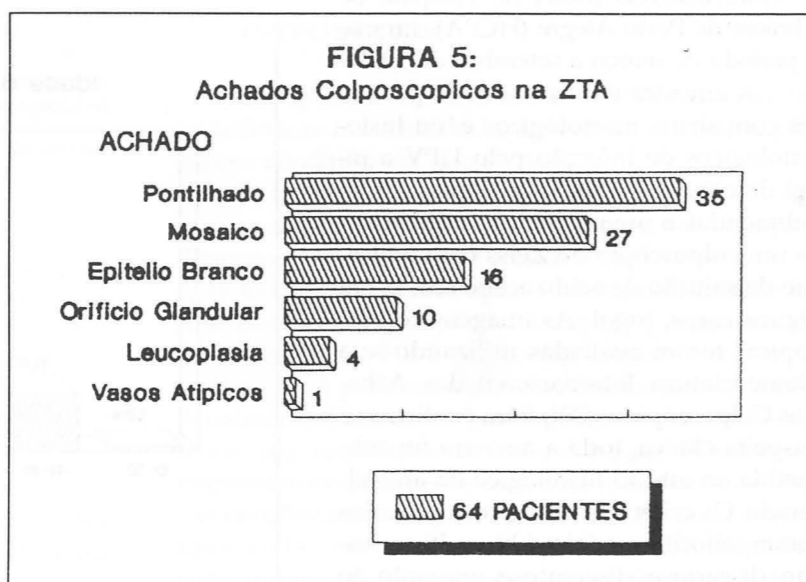
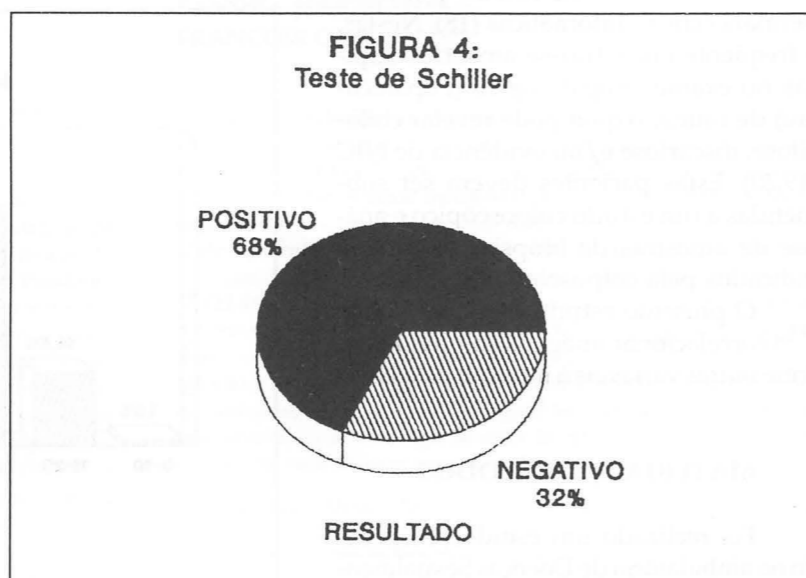
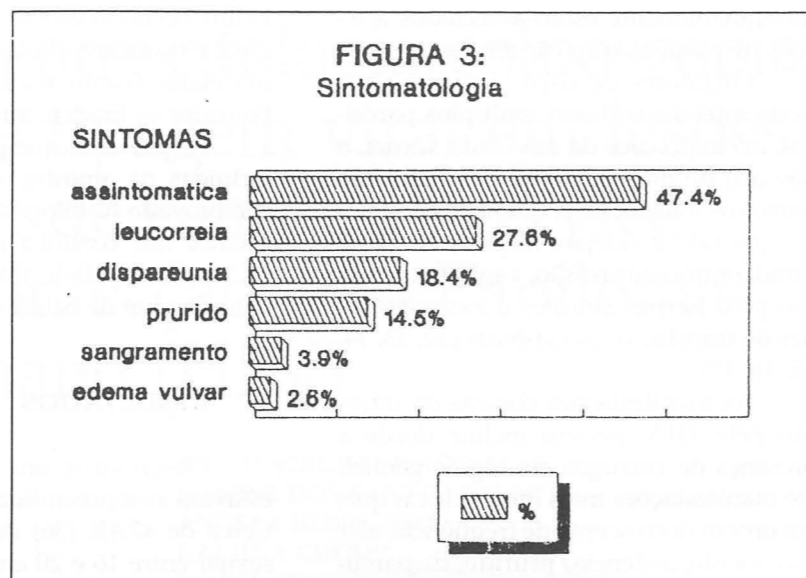


TABELA 1  
Achados Colposcopicos

ACHADOS	N	%
ECTOPIA	5	6,6
ZTA leicoplasia	4	5,3
mosaico	27	35,5
epitélio branco	16	21
orifício gland.	10	13,2
vasos atípicos	1	1,3
pontilhado	35	46
PROCESSO INFLAMATÓRIO		
colpíte difusa	9	11,8
colpíte focal		15,8
CONDILOMA ACUMINADO	4	3,3

## DISCUSSÃO

Agentes infecciosos transmitidos sexualmente há muito tempo têm sido implicados na gênese do carcinoma de cérvix (24,25). Há cerca de 150 anos, foi realizado um clássico estudo por Rigoni-Stern, evidenciando que mulheres casadas desenvolviam câncer uterino mais freqüentemente que mulheres solteiras. Este foi o primeiro a sugerir que o câncer cervical estaria relacionado com a atividade sexual (26).

Atualmente, o HPV tem sido o principal agente envolvido com o carcinoma genital, sendo que os tipos virais 16 e 18 têm sido fortemente associados com esta transformação maligna (23,25,27). Conforme evidenciou nosso estudo, 3 (27,3%) das 11 pacientes que portavam tais genótipos virais apresentavam histologicamente algum grau de displasia e uma possuía um carcinoma microinvasor (21).

1) Conforme demonstrado por Nuevo et al, em um estudo publicado em 1990, cerca de 61% das pacientes, com diagnóstico de infecção por HPV confirmado pela biópsia, apresentavam alguma alteração nas amostras citopatológicas. 3) Na nossa população, 44,7% das pacientes demonstravam alterações compatíveis com HPV neste exame. 2) Já no estudo realizado por Nasc et al (22) apenas 21% das pacientes evidenciaram alterações citopatológicas sugestivas. Displasia foi evidenciada em 11,8% (9) da amostra quando utilizado o critério citopatológico; ao passo que 22,4% (17) foi o índice encontrado no estudo histopatológico. A partir disto podemos inferir que o exame citopatológico possui deficiências na identificação de displasia, no en-

tanto pela sua fácil realização continua sendo utilizado como técnica de rastreamento.

Conforme sugeriram Singer e McCance (28), o estudo colposcópico realizado cuidadosamente é capaz de reconhecer alterações subclínicas causadas pela infecção por HPV e assim prevenir a progressão de lesões para estágios avançados de NIC (9). Em nosso estudo observamos que todas as pacientes apresentavam alguma alteração no exame colposcópico, sendo que cerca de 84% já possuíam alguma imagem compatível com diferentes graus de ZTAs.

Quanto à sintomatologia, segundo evidências da literatura, muitas pacientes são assintomáticas, o que também foi verificado em nosso estudo. Os sintomas quando presentes são inespecíficos, portanto outra forma de rastreamento desta infecção deve ser utilizada. A melhor forma para isto seria submeter a população a exames citopatológicos e colposcopias periódicas e em casos suspeitos realizar estudo histológico. Nos casos comprovados de infecção por HPV, o ideal seria incorporar alguma técnica de detecção do tipo viral envolvido, no sentido de determinar o grau de oncogenicidade de tal infecção. O único método que permite a diferenciação entre os mais de 60 genótipos de HPV é a técnica de hibridização molecular. Nos casos de pacientes portadoras dos tipos 16 e/ou 18, o tratamento deveria ser mais extensivo e regular. Os casos de genótipos não tão fortemente relacionados a oncogênese poderiam ser acompanhados realizando-se exames citopatológicos, colposcopia e, quando necessário, biópsia dirigida, tendo em vista que muitas lesões regridem espontaneamente e que o tratamento de tal patologia, atualmente, é muito agressivo.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MITCHELL H, DRAKE M, MEDLEY G. Prospective evaluation of risk of cervical cancer after cytological evidence of Human Papillomavirus Infection. *Lancet* 1986; 2:573-5.
2. LORINEZ AT, TEMPLE GF, KURMAN RJ, JENSEN AB, LANCASTER WD. Oncogenic association of specific Human Papillomavirus types with cervical neoplasia. *J Nat Cancer Inst*, 1987; 79:671-7.
3. ORIEL JD. Condylomata acuminata as a sexually transmitted disease. *Dermatol Clin* 1983; 1:93-102.
4. RICHART RM. Causes and Management of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1987; 60:1951-91.
5. AMORTEGUI AJ, MEYER MP. In situ hybridization for the diagnosis and typing of Human Papillomavirus. *Clin Biochem* 1990; 23:301-6.
6. REID R, GREENBERG M, JENSEN AB, HUSAIN M, WILLET J, et al. Sexually transmitted papillomaviral infections I. The anatomic distribution and pathological grade of neoplasia lesions associated with different viral types. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 73:303.

7. SPITZER M, KRUMHOLZ BA, SELTZER VL. The multicentric nature disease related to Human Papillomavirus infection of the female lower tract. *Obstet Gynecol* 1989; 73:303.
8. MOSCICKI B. HPV infections: An old STD revisited. *Contemp Pediatr* 1989; 6:12.
9. BERGERON C, FERENCZY A, SHAH KV, et al. Multicentric Human Papillomavirus Infections of the female genital tract: correlation of viral types with abnormal mitotic figures, colposcopic presentation, and location. *Obstet Gynecol* 1987; 69:736.
10. O'BRIEN WM, JENSEN B, LANCASTER WD, MAXTED WC. Human Papillomavirus (HPV) infection in adolescent females prevalence, risk factors and cytology (Abstract). *Society for adolescent Medicine*, March, 1989.
11. MOSCICKI B, PALEFSKY J, GONZALES J, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in adolescent females prevalence, risk factors and cytology (Abstract). *Society for adolescent Medicine*, March, 1989.
12. PFISTER H. Relationship of Papillomavirus to anogenital cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14:349.
13. HELLBERG D, NILSSON S, HALEY NJ, et al. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: Nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and non smokers. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:910.
14. SLATTERY ML, ROBINSON LM, SCHUMAN KL, et al. Cigarette Smoking and exposure to passive smoke and risk factors cervical cancer. *JAMA* 1989; 261:1593.
15. HALPERT R, FRUCHTER RG, SEDLIS A, et al. Human Papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obst Gynecol* 1986; 261:1593.
16. SILLMAN FM, SEDLIS A. Anogenital Papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14:437.
17. WITKIN SS, RATH DM, LEDGER WJ. Papillomavirus infection and an allergic response to Candida in women with recurrent vaginitis (letter to the editor). *JAMA* 1989; 261:1584.
18. BODÉN E, ERIKSSON A, RYLANDER E, SCHOULTZ BV. Clinical Characteristics of Papillomavirus — vulvovaginitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67:147-51.
19. BORNSTEIN J, KAUFMAN RH, ADAM E, et al. Human Papillomavirus associated with vaginal intraepithelial neoplasia in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Obstet Gynecol* 1987; 70:75.
20. KOSS LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261:737.
21. NUOVO GJ, CRUM CP, SILVERSTEIN SJ. Papillomavirus infection on the uterine cervix. *Microb Pathog* 1987; 3:71-8.
22. NASH JD, BURKE TW, HOSKINS WJ, biologic course of cervical Human Papillomavirus infection. *Obst Gynecol* 1987; 69:160-2.
23. INTERNATIONAL Classification of Cervical Pathology and Colposcopy — Craz, Austria, 1975.
24. WILCZYNSKI SP, WALKER J, LIAO SY, BERGEN S, BERMAN M. Adenocarcinoma of the cervix associated with Human Papillomavirus. *Cancer* 1988; 62:1331-6.
25. KITCHENER H. Genital virus infection and cervical neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:182-91.
26. NIELSEN AL. Human Papillomavirus type 16/18 in uterine cervical adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma. *Cancer* 1990; 65:2588-93.
27. IKENBERG H, RUNGE M, GÖPPONGER A, PFLEIDERER A. Human Papillomavirus DNA invasive carcinoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 1990; 76:432-8.
28. SINGER A, McCANCE DJ. The wart virus and genital neoplasia, a casual association. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:1083-5.