

## AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS CLÁSSICOS E NÃO CLÁSSICOS DE HPV NO DIAGNÓSTICO COLPOCITOLÓGICO.

Mary Mayumi Taguti Irie\*\*  
Linda Emiko Suzuki\*  
Celina Shizue Yoshida\*\*\*  
Daniella Cristine Lopes\*\*\*\*  
Marcia Edilaine Lopes Consolaro\*

IRIE, Mary Mayumi Taguti; SUZUKI, Linda Emiko; YOSHIDA, Celina Shizue; LOPES, Daniella Cristine; CONSOLARO, Marcia Edilaine Lopes. Avaliação dos critérios morfológicos clássicos e não clássicos de hpv no diagnóstico colpocitológico. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 5 (3): 259-266, 2001.

**RESUMO:** As infecções por HPV provocam alterações citológicas detectáveis nos raspados cérvico-vaginais. Os critérios morfológicos clássicos são coilocitose e disqueratose. Vários autores reforçaram a aplicação dos novos critérios para identificação citológica do HPV. Este trabalho objetivou determinar a frequência de critérios clássicos e não clássicos através do levantamento dos exames de Colpocitologia Oncótica do período de 01/01/94 a 30/06/98 realizado no LEPAC/DAC/UEM. Do total de 5.172 esfregaços, foi detectado 4,02% (208) casos suspeitos e conclusivos para HPV. Desses, 2,74% apresentaram critérios clássicos e 1,28% critérios não clássicos. Dos 183 esfregaços com NIC I, 133 (72,68%) apresentaram critérios clássicos e 50 (27,32%) critérios não clássicos; dos 12 com NIC II, 07 (58,33%) apresentaram critérios clássicos e 04 (41,67%) critérios não clássicos; dos 05 com NIC III, em 01 (20,00%) foi evidenciado critérios clássicos e em 04 (80,00%) critérios não clássicos. Houveram 08 casos com carcinoma, e 01 (12,50%) apresentou critérios clássicos e em 07 (87,50%) critérios não clássicos. Aplicando quatro ou mais critérios não clássicos, a detecção do HPV melhora sensivelmente. Esse fato é de importância para o diagnóstico desta infecção, desde que está epidemiologicamente comprovada a associação entre a carcinogênese cervical e este vírus. Vários autores relatam que quanto mais progride a lesão, o genoma viral integra-se ao genoma da célula hospedeira, implicando em expressão citopática menos evidente. Sendo assim, as alterações morfológicas clássicas causadas pelo vírus evidenciam-se, predominantemente, em lesões menos graves.

**PALAVRAS CHAVES:** Coilocitose; Critérios não-Clássicos; HPV; *Papillomavirus* humano.

## EVALUATION OF THE HPV CLASSICALS AND NOT CLASSICALS MORPHOLOGICAL CRITERIONS IN THE COLPOCYTOLOGICAL DIAGNOSIS.

IRIE, Mary Mayumi Taguti; SUZUKI, Linda Emiko; YOSHIDA, Celina Shizue; LOPES, Daniella Cristine; CONSOLARO, Marcia Edilaine Lopes. Evaluation of the hpv classicals and not classicals morphological criterions in the colpocytological diagnosis.. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 5 (3): 259-266, 2001.

**SUMMARY** - HPV infections provoke cytological alterations observed in the cervical vaginal scrapes. Classical morphological criterions are koilocytosis and dyskeratosis. Many authors reinforce these new criterions for the cytological HPV identification. This survey objected to determine the frequency of the classicals and no classicals criterions through the cancer file exams from the Clinical Cytology LEPAC/DAC/UEM from the period of Jan 1 st 1994 to Jun 30 th 1998. From 5172 analysed exams, were detected 4.02% (208) suspect and concluded cases of the HPV. From these, 2.74% presented classicals criterions and 1.28% no classicals criterions. From 183 scrubbed with NIC I, 133 (72.68%) presented classicals criterions and 50 (27.31%) no classicals criterions; from 12 with NIC II, 07 (58.33%) presented classicals criterions and 04 (41.67%) no classicals criterions; from 05 with NIC III, 01 (20%) had made classicals criterions clear and in 04 (80%) no classicals criterions. There were 08 cases with carcinoma, 01 (12.50%) presented classicals criterions and in 07 (87.50%) no classicals criterions. When no classicals criterions, four or more, are observed, raise perceptibly, the HPV detection. This fact is important to this infection diagnosis, from that is epidemiologically proved an association between cervical carcinoma and this virus. Informations reinforce that how more the lesion progress, the viral genoma starts to integrate the host cell genoma causing a less evident cytopathological expression. Being like this, classicals morphological alterations caused by virus are presented, predominately, in less serious lesions.

**KEY WORDS:** HPV; Human Papillomavirus; koilocytosis; no classicals criterions.

\* Mestres e Professoras de Citologia Clínica do Departamento de Análises Clínicas, UEM.

\*\* Especialista e Farmacêutica Bioquímica do Departamento de Análises Clínicas, UEM.

\*\*\* Biomédica do Departamentno de Análises Clínicas, UEM.

\*\*\*\* Acadêmica do Curso de Farmácia Bioquímica, UEM.

**Endereço:** Mary Mayumi Taguti Irie Departamento de Análises Clínicas Universidade Estadual de Maringá Av. Colombo, 5790 87020-900 Maringá PR Brasil.



### Introdução

O câncer do colo uterino é considerado uma neoplasia que pode ser prevenida, uma vez que estes tumores têm uma progressão relativamente lenta e existe uma forma simples e relativamente eficiente de detecção das lesões precursoras pela colpocitologia (BONFIGLIO & EROZAN, 1997). Existe, portanto, grande interesse no estudo das patologias que acometem o sistema genital feminino, isto porque a morbidade e a mortalidade causada pelos cânceres cervicais apresentam índices elevados, gerando a necessidade de se determinar os possíveis agentes desencadeantes destas lesões (ALEIXO-NETO, 1991; . BONFIGLIO & EROZAN, 1997; GOMPEL & KOSS, 1997).

A estimativa desta neoplasia para 1998 foi de 21.725 novos casos no Brasil (BRASIL, 1998). Em contrapartida, na maioria dos países desenvolvidos esta taxa está em torno de 10.000 /ano e em todo o mundo ocorrem cerca de 500.000 novos casos anuais (GROSS & BARRASSO, 1999). Aproximadamente 50% das mulheres com o diagnóstico de câncer de colo uterino eventualmente morrem devido a essa patologia. Em geral, a incidência desta neoplasia está em declínio na maioria dos países que possuem um sistema adequado de rastreamento baseado sobretudo na citologia de Papanicolaou, mas prevê-se que possa haver um aumento nas taxas da doença nos próximos anos devido a mudança de costumes e aumento da permissividade sexual (FRANCO, 1995; BONFIGLIO & EROZAN, 1997). Nas três décadas passadas, a associação do Papilomavírus Humano (HPV) e outros agentes de infecções cervico-vaginais com a carcinogênese cervical foi exaustivamente estudada. Foi comprovado atualmente que além desses co-fatores etiológicos, um fator relevante na gênese do carcinoma cervical está localizado principalmente no genótipo do HPV, favorecido pelos hábitos sexuais da população de risco que pode gerar infecções concomitantes com possível potencial carcinogênico (CAVALIERI *et al.*, 1990; BONFIGLIO & EROZAN, 1997).

O ácido desoxirribonucléico (DNA) específico do HPV pode ser detectado através da reação em cadeia da polimerase (PCR) em 90 a 95 % dos carcinomas cervicais (GROSS &

BARRASSO, 1999). Tal fato é agravado quando se leva em consideração que as infecções anogenitais causadas por HPV são consideradas como uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns e que se apresenta em significativo estado emergente (BONFIGLIO & EROZAN, 1997).

Atualmente, reconhecem-se mais de 70 genótipos de HPV com base na homologia do seu DNA, sendo que aproximadamente 30 possuem tropismo pelo trato anogenital (LORINCZ & REID, 1996; NUOVO, 1990). Os HPVs genitais podem infectar o epitélio escamoso e as membranas mucosas da cérvix, da vagina, da vulva, do pênis e da região perianal, e podem induzir ao aparecimento de verrugas genitais (condiloma acuminado), lesões intraepiteliais escamosas pré-cancerosas ou cancerosas (JACYNTHO *et al.*, 1996). O mais frequentemente encontrado em carcinomas cervicais e em neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) em todo o mundo é o genótipo 16 (GOMPEL & KOSS, 1997). O genótipo 18 parece predominar em adenocarcinomas e carcinomas adenoescamosos, os quais são responsáveis por aproximadamente 5% dos cânceres cervicais (GROSS & BARRASSO, 1999).

As lesões oriundas de infecção pelo HPV provocam, geralmente, alterações morfológicas características, detectáveis em citologia de raspados cervico-vaginais e biópsias. Com isso, é de suma importância os exames rotineiros de detecção precoce de câncer, através de esfregaços corados pelo método de Papanicolaou (LORETO *et al.*, 1990). Em 1956 foi descrito pela primeira vez o termo coilocitose para os halos característicos presentes nas células (KOSS & DURFEE, 1956). Estas alterações morfológicas foram descritas por PAPANICOLAOU, embora esse autor não reconhecesse nelas a causa de sua expressão (CAVALIERI *et al.*, 1990). Em 1960, aventou-se pela primeira vez uma etiologia viral para a coilocitose, aceita até hoje. Os critérios clássicos utilizados pela citologia para identificação das células infectadas pelo HPV são principalmente a coilocitose e a disqueratose, que embora sejam pouco sensíveis, são altamente específicos (NUOVO, 1990; KOSS, 1992).

Nestes últimos anos, vários autores utilizam-se dos tradicionais critérios



morfológicos clássicos para a detecção citológica de HPV, além de proporem novos critérios denominados não clássicos, afirmando que estes últimos elevam significativamente a detecção do vírus nos esfregaços cervicais (GUPTA *et al.*, 1987; KOSS, 1987; SCHNEIDER *et al.*, 1987; MEISELS *et al.*, 1988; PINTO & COLLAÇO, 2001).

A determinação da frequência de observação de critérios clássicos e não clássicos para HPV em esfregaços colpocitológicos é de grande valia no sentido de avaliar a necessidade da aplicação dos critérios não clássicos na rotina laboratorial e se com isto ocorre uma melhora no diagnóstico citológico deste vírus, sendo estes os objetivos do presente trabalho.

### **Materiais e Métodos**

**Material de estudo.** Foi obtido através do levantamento dos resultados de exames de Colpocitologia Oncótica realizados no período de 01/01/94 a 30/06/98 pelo Laboratório de Ensino e Pesquisa (LEPAC) da Universidade Estadual de Maringá (UEM) - Paraná. O referido laboratório atende pacientes de Maringá e região, da rede privada, de convênios, dos Sistema Único de Saúde (SUS - 15ª Regional de Saúde do Paraná), do ambulatório médico da própria instituição e do ambulatório de especialidades do Hospital Universitário de Maringá (HU).

As amostras quando coletadas no LEPAC foram obtidas através da raspagem cervico-vaginal utilizando a espátula de Ayre e o Cytobrush, tratando-se de uma colheita tríplice sugerida por WIED *et al.* (1959), que compreende o terço médio da parede vaginal, a ectocérvice e a endocérvice, procurando atingir a junção escamo-colunar (JEC) e obtendo-se assim esfregaço com ótima celularidade, homoganeamente distribuída (GOMPEL & KOSS, 1997). Posteriormente, os esfregaços foram fixados em álcool comercial a 95° GL de boa qualidade. As amostras enviadas pelos médicos nem sempre foram obtidas por colheita tríplice, sendo que os esfregaços foram enviados ao LEPAC previamente fixados em álcool comercial 95° GL ou com spray de polietilenoglicol.

A coloração foi realizada pelo método de Papanicolaou modificado, conforme TAKAHASHI (1982), utilizando corantes Merck.

As lâminas foram montadas com bálsamo sintético (Merck) para obtenção de laminários permanentes. Os esfregaços corados foram analisados sob microscopia óptica em objetivas de 10X, 20X e 40X para a observação de alterações morfológicas celulares. Eventualmente foi utilizada objetiva de 100X para determinar a flora bacteriana.

**Classificações utilizadas para diagnóstico colpocitológico:** Foram utilizada a classificação de Richart de 1967 e o Sistema Bethesda para Citodiagnóstico de 1991 (BONFIGLIO & EROZAN, 1997; GOMPEL & KOSS, 1997).

Os critérios morfológicos utilizados para identificação de HPV foram divididos em critérios clássicos e não clássicos, como a seguir:

**1. Critérios Clássicos.** As alterações morfológicas das células consideradas como clássicas para identificação citológica de HPV foram:

- **Coilocitose:** Alteração em células escamosas intermediárias maduras contendo um, dois ou mais núcleos discarióticos. Ocorre uma grande cavidade ou área clara que circunda o núcleo proeminente, com bordas bem definidas e a zona periférica amíuêde apresenta-se em borrão (KOSS & DURFEE, 1956; MEISELS & FORTIN, 1976).
- **Disqueratose:** Ocorre em células escamosas anormais, com acentuada maturação do citoplasma e diferenciação normal do núcleo. Caracteriza-se por intensa orangeofilia e disposição tridimensional das células (MEISELS & FORTIN, 1976; PUROLA & SAVIA, 1977; SCHNEIDER *et al.*, 1987).

**2. Critérios não clássicos.** Os critérios considerados como não clássicos para identificação do HPV foram:

- **Bi ou multinucleação:** Trata-se da principal alteração citológica característica de HPV observada em esfregaços cervico-vaginais (NAIB & MASUKAWA, 1961; MEISELS & FORTIN, 1976; SCHNEIDER *et al.*, 1987).
- **Cariorrexe:** Trata-se da cromatina condensada perifericamente que permanece como massas agregadas depois



do desaparecimento da borda ou limite nuclear (NUOVO, 1990).

- Células fantasmas: São células com clareamento citoplasmático, que têm uma evidente falta de substâncias citoplasmáticas, não coradas, entre o núcleo e a borda celular (SCHNEIDER *et al.*, 1987).
- Células em fibra: O citoplasma é alongado como uma fibra. Representam a forma mais pronunciada da disqueratose e são diferenciadas das células similares encontradas no carcinoma escamoso queratinizante pelo padrão regular da cromatina (SCHNEIDER *et al.*, 1987).
- Células gigantes: Apresentam alterações como binucleação, multinucleação, macronucleose e macrocitose, circundados por halo, com borda concêntrica que, aparentemente, separa estes núcleos do citoplasma (DE BORGES *et al.*, 1989; LUZZATTO *et al.*, 1990).
- Células parabasais coilocitóticas: São células pequenas, contendo núcleo maior, fortemente corado e irregular. O citoplasma é anfófilico ou cianofílico e, às vezes, mostra área clara na proximidade do núcleo (MEISELS *et al.*, 1988).
- Condensação de filamentos: O citoplasma é visto com fissuras ou com aspecto de vidro quebrado e com coloração fraca (SCHNEIDER *et al.*, 1987).
- Escamas anucleadas: Trata-se de células escamosas com citoplasma queratinizado e sem núcleo (KERN, 1991).
- Grânulos querato-hialinos: São condensações de coloração basofílicas ou eosinofílicas. Frequentemente as células são anucleadas e, às vezes, todas as substâncias citoplasmáticas estão condensadas em grânulos, formando célula em aspecto de "sarampo" (SCHNEIDER *et al.*, 1987).
- Halo perinuclear: Evidencia-se em volta do núcleo como uma área clara nítida formando halo. O núcleo frequentemente perde detalhes do envelope nuclear e a cromatina pode estar agrupada irregularmente (NAIB & MASUKAWA, 1961; MEISELS & FORTIN, 1976; SCHNEIDER *et al.*, 1987).

- Núcleo em borrão: Células com citoplasma orangeofílico, às vezes apresentando núcleo aumentado, irregular, hipercromático, podendo ser único ou duplo. A cromatina, na maioria das vezes, aparece em borrão (MEISELS *et al.*, 1988).
- Núcleo em fibra: Consiste em uma distorção do contorno nuclear a partir da configuração arredondada normal ou ovalada do núcleo. A cromatina aparece grumosa e no citoplasma pode aparecer clareamento perinuclear, com numerosos tonofilamentos (SHROYER *et al.*, 1990).
- Núcleo hipercromático: Representado pelo hipercromatismo nuclear e ausência de irregularidades, tanto na cromatina como na membrana nuclear (MEISELS & FORTIN, 1976; SCHNEIDER *et al.*, 1987).
- Queratinização: Inclui a hiperqueratose, definida pela presença de escamas anucleadas e paraqueratose determinada pela presença de células escamosas orangeofílicas com núcleo hipercromático (HUDOCK *et al.*, 1994).

Nos exames considerados por terem critérios não clássicos, houve observação de quatro ou mais destes critérios.

### Resultados

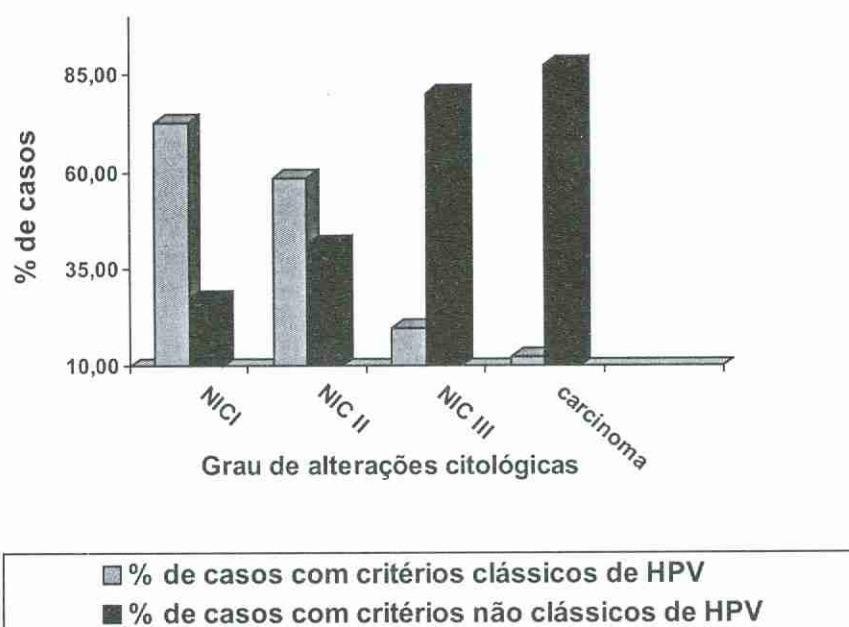
No período de janeiro de 1.994 a junho de 1.998 foram realizados 5.172 exames de Colpocitologia Oncótica pelo Setor de Citologia Clínica/LEPAC/UEM.

Do total de 5.172 esfregaços analisados, 208 (4,02%) foram diagnosticados como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e carcinoma escamocelular, dos quais 142 (2,74%) apresentaram critérios clássicos de HPV e 66 (1,28%) os critérios não clássicos. Para NIC I, 133 (72,68%) apresentaram os critérios clássicos e para NIC II 07 (58,33%). Já em relação aos exames com diagnósticos de NIC III e carcinoma, apenas 1/5 (20,00%) e 1/8 (12,50%) apresentaram critérios clássicos de HPV, respectivamente. Com relação aos exames com presença de critérios não clássico o percentual para NIC I foi de 50 (27,32%), 05 (41,67%) para NIC II; 04 (80,00%) para NIC III e 07 (87,50%) para carcinoma (Tabela I e Gráfico 1).

**TABELA 1** - Frequência de esfregaços que apresentaram critérios clássicos e não clássicos de HPV com relação aos diferentes graus de pré-câncer e de câncer cervical.

Diagnósticos	nº de casos	Com critérios clássicos de HPV		Com critérios não clássicos de HPV	
		Nº	%	Nº	%
NIC I	183	133	72,68	50	27,32
NIC II	12	07	58,33	05	41,67
NIC III	05	01	20,00	04	80,00
Carcinoma	08	01	12,50	07	87,50
<b>TOTAL</b>	208	142	68,27	66	31,73

NIC = Neoplasia Intraepitelial Cervical Graus I, II e III.  
Carcinoma = Tipo escamocelular.



**Figura 1**- Frequência de esfregaços que apresentaram critérios clássicos e não clássicos de HPV com relação aos diferentes graus de pré-câncer e de câncer cervical.

### Discussão

O diagnóstico citológico tem-se mostrado prático para triagem do câncer de colo uterino de grandes populações devido a sua simplicidade, reprodutibilidade, precisão e baixo custo. Desde a sua implantação em Saúde Pública como método de triagem e detecção precoce de neoplasias cérvico-uterinas, a frequência de morbidade e a mortalidade decorrentes destes cânceres reduziram significativamente, como pode ser comprovado em países desenvolvidos (GOMPEL & KOSS, 1997). Porém, o aprimoramento no diagnóstico citológico de infecção cervical por

HPV é de grande importância principalmente devido ao potencial oncogênico que apresentam alguns genótipos de HPV e pela crescente incidência deste agente (GUPTA *et al.*, 1987; NUOVO *et al.*, 1988; SYRJANEN *et al.*, 1988; AZOCAR *et al.*, 1990; KOCHER *et al.*, 1990; NUOVO, 1990). As dificuldades diagnósticas e o fato de uma parte das infecções por HPV serem assintomáticas e passarem despercebidas pelas pacientes, tornam difíceis as estimativas de prevalência. Acredita-se, no entanto, que aproximadamente 1/3 das mulheres sexualmente ativas abrigam alguma forma de infecção por



HPV clinicamente manifesta (LORINCZ & REID, 1996).

Segundo SCHNEIDER *et al.* (1987) e NUOVO (1990), o aparecimento de alterações morfológicas clássicas e não clássicas induzidas pelo HPV em esfregaços cérvico-vaginais é estimada em torno de 1 a 3 % na população feminina sexualmente ativa em geral. A prevalência dos critérios clássicos do HPV nos rastreamentos citológicos encontra-se entre 0,5 a 4,1% (PALO, 1996). Os dados obtidos neste trabalho se relacionam àqueles da literatura, uma vez que os esfregaços analisados como NIC e carcinoma corresponderam a 4,02% dos quais 2,74% apresentaram os critérios clássicos para HPV e 1,28% critérios não clássicos.

Alguns autores definem a coilocitose como a modificação celular mais características das lesões pelo HPV e que exprime a atividade do vírus (LANDRAC, 1989; AZOCAR *et al.*, 1990). Neste levantamento, foram observados critérios clássicos de HPV em 72,68% dos casos diagnosticados como NIC I; em 58,33% dos NIC II; em 20,00% dos NIC III e em 12,50% dos carcinomas (Tabela 1 e Gráfico 1). GROSS & BARRASSO (1999) relatam que através da metodologia de reação em cadeia da polimerase (PCR), a positividade do HPV foi de 44 a 77% para NIC I, de 69 a 91% para NIC II, de 86 a 100% para NIC III e de 67 a 98% para câncer cervical invasivo. JACYNTHO *et al.* (1996) descrevem que para os casos em que existe a presença de critérios clássicos de HPV, as taxas de detecção do DNA do HPV para lesões de baixo grau variam de 40 a 70% e estão em torno de 95% para os cânceres cervicais invasivos. Os resultados obtidos neste trabalho para NIC I com presença de critérios clássicos de HPV coincidiram com a positividade através da PCR descrito por estes autores. Entretanto, pode-se observar que para os casos de NIC II, NIC III e carcinomas cervicais, quanto mais a lesão progride, menor a manifestação de critérios clássicos e maior a de critérios não clássicos (Tabela 1 e o Gráfico 1). Nesses casos o vírus parece não formar mais a partícula viral completa e a apresenta somente o seu genoma integrado ao genoma da célula hospedeira. Perde-se o poder infectante, ganhando-se o poder oncogênico, implicando em expressão citopática menos evidente ou inexistente (SADOUL & BEURET, 1986;

BIBBO, 1991; JACYNTHO *et al.*, 1996).

FRANCO (1995) relata que com a utilização dos critérios não clássicos associados aos clássicos na leitura de esfregaços cérvico-vaginais, a detecção de HPV aumentou sensivelmente, sendo que 80,7% dos NIC I, 84,6% dos NIC II, 66,6% dos NIC III e 52,1% dos carcinomas cervicais passaram a apresentar estigmas que sugeriam associação com HPV. Mesmo assim, os pesquisadores são unânimes em apresentar a coilocitose como critério patognomônico para o diagnóstico, apesar de muitos autores destacarem que este achado não é o mais frequentemente encontrado nos raspados cérvico-vaginais (zur HAUSEN, 1976; zur HAUSEN, 1977; KOSS, 1989; BIBBO, 1991). CAVALIERE *et al.* (1990) descrevem que o achado de quatro ou mais critérios não clássicos são suficientes para concluir infecção por HPV. COLLACO & PINTO (1994) preconizam que para confirmar a presença do HPV existe a necessidade de pelo menos dois critérios, sendo que um deles deve ser clássico. KOROBOWICZ *et al.* (1997) relatam que quando observados mais do que três critérios não clássicos, pode ser relatada a presença do vírus. Em nossos dados é possível observar que quando aplicados os critérios não clássicos, melhora-se sensivelmente a detecção de HPV nos diferentes graus de NIC e também em carcinomas (Tabela 1 e Figura 1). Convém destacar que foram utilizados neste trabalho no mínimo quatro critérios não clássicos, quando não havia presença dos critérios clássicos para classificar a amostra no grupo daquelas que apresentam apenas critérios não clássicos.

### Conclusão

Este trabalho procurou demonstrar a importância do uso dos critérios clássicos e dos não clássicos, com a presença de pelo menos quatro destes últimos critérios, para melhoria do citodiagnóstico de HPV. Desta forma, detecta-se maior frequência de infecção por HPV, obtém-se a estimativa real da incidência desta infecção e é possível também prevenir a evolução de lesões pré-cancerosas para cancerosas cervicais. Assim, o clínico poderá iniciar o tratamento dessas pacientes ou acompanhamento periódico para observar a evolução ou regressão da infecção.



## Referências

- ALEIXO NETO, A. Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. *Rev. Saúde Públ.*, 25(4):326-33, 1991.
- AZOCAR, J.; ABAD, S.M.J.; ACOSTA, H.; HERNANDEZ, R.; GALLEGOS, M.; PIJANO, E.; BLANCH, R.; KRAMAR, A. - Prevalence of cervical dysplasia and HPV infection according to sexual behavior. *Int. J. Cancer*, 45:622-25, 1990.
- BIBBO, M. *Comprehensive cytopathology*. 1ªed. Philadelphia, W. B. Saunder Company, 1991. 133-140p.
- BONFIGLIO, T.; EROZAN, Y. S. *Gynecology cytopathology*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997. 51-72p.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. *Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998*. Rio de Janeiro, 1998.
- CAVALIERE M.C.; LONGATTO FILHO A.; PEREIRA G.M.C.; MAEDA M. Y. S.; LORETO C.D. Papilomavirus em saúde pública: importância da aplicação de novos critérios morfológicos para sua detecção em trato genital feminino. *Bol. Inform.Union*. 15(59-60): 24, 1990.
- COLLAÇO, L.M.; PINTO, A.P. Aspectos citológicos na coloração de Papanicolaou da associação de HPV com displasia e carcinoma de colo uterino. *J Bras Ginec.*, 104(11/12):419-421, 1994.
- DE BORGES, R.J.; GARCIA TAMAYO, J.; ZAITZMAN, M. Cytologic and ultrastructural findings of a peculiar alteration in cervical cells from patients with Human Papillomavirus infections. *Acta Cytol.*, 33(3):314-318, 1989.
- FRANCO, E.L. Epidemiologia do câncer mamário ginecológico. In.: ABRAO, F. S. *Tratado de Oncologia Genital e Mamária*. São Paulo, Roca, 1995. 3-16p.
- GOMPEL, C.; KOSS, L. *Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas*. 1ªed. São Paulo, Manole, 1997. 79-105p.
- GROSS, G. E.; BARRASSO, R. *Infecção por Papilomavirus humano*. Atlas clínico de HPV. Porto Alegre, Artmed, 1999. 1-18p.
- GUPTA, J.W.; GUPTA, P.K.; ROSENSHEIN, N.; SHAH, K.V. Detection of human papillomavirus in cervical smears. A comparison of in situ hybridization, immunocytochemistry and cytopathology. *Acta Cytol.*, 31:387-96, 1987.
- HUDOCK, J.; HANAU, C.A.; HAWTHORNE, C.; JORDAN, A. G. Predictors of human papilloma virus in patients with keratinization. *Diag. Cytopathol.* 12(1), 1994.
- JACYNTHO, C.; ALMEIDA FILHO, G.; MALDONADO, P. *HPV Infecção Genital Feminina e Masculina*. 1ª ed., Rio de Janeiro, Revinter, 1996. 5-30p.
- KERN, S.B. Significance of anucleated squames in Papanicolaou stained cervicovaginal smears. *Acta Cytol.*, 53(1), 1991.
- KOCHEL, H.G.; TEICHMANN, A.; ECKARDT, N.; ARENDT, P.; KUHN, W.; THOOMSSEN, R. Occurrence of human papillomavirus DNA types 16 and 18 (HPV-16/18) in cervical smears as compared to cytological findings. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 31: 145-52, 1990.
- KOROBOWICZ, E.; KWASNIEWSKA, A.; GEORGIADIS, I. The Diagnostic Value of Cytomorphological Traits in Low and High Risk Type HPV Infections. *J Pathol*, 48(2):107-112, 1997.
- KOSS, L.G.; DURFEE, G.R. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 63:1245-61, 1956.
- KOSS, L.G. Cytologic and histologic manifestations of human papillomavirus their infection of the female genital tract and clinical significance. *Cancer*, 60: 1942-50, 1987.
- KOSS, L.G. The Papanicolaou Test for Cervical. A Triumph and a Tragedy. *JAMA*, 261:737-743, 1989.
- KOSS, L. G. *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*. 4ª ed. Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1992.
- LANDRAC, L. *Koilocytes: Valeur diagnostique*. In: *Anais. 1ère. Journée de Vénérologie de Marseille*, 1989. 2p.
- LORETO, C. D.; MAEDA, M. Y. S.; PEREIRA, G.M. C.; LONGATTO FILHO, A.; CAVALIERE, M. J. Papilomavirus em saúde pública: importância da aplicação de novos critérios morfológicos para sua detecção em trato genital feminino. *Bol. Inform. Union*, 15 (59-60):24-39, 1990.
- LORETO, C.D.; MAEDA, M.Y.S.; UTAGAWA, M.L.; LONGATTO FILHO, A.; ALVES V.A.F. Garantia de qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histológica. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 43(3):195-8, 1997.
- LÖRINCZ, A. T.; REID, R. *Clínicas obstétricas e ginecológicas da América do Norte. Papilomavirus humano*. Vol.3 e 4. Rio de Janeiro, Interlivros, 1996. 565-74, 759-86p.
- LUZZATTO, R.; RECKTENVALD, M.; PORTUGAL, J.P.L. Multinucleation and abortive cellular division in human papillomavirus infection. *Acta Cytol*, 34(2):286-287, 1990.
- MEISELS, A.; FORTIN, R. Condylomatous of the cervix and vagina: 1) cytologic patterns. *Acta Cytol.*, 20:505-509, 1976.
- MEISELS, A.; MORIN, C.; CASAS CORDERO, M.; ROY, M.; FORTIER, M. *Condyloma of the uterine cervix*. In: *Compendium on diagnostic cytology*. Sixth Edition, Chicago, Illinois, 1988. 63-8p.
- NAIB, Z.M. & MASUKAWA, N. Identification of condyloma acuminata cells in routine vaginal smears. *Obstet. & Gynecol.*, 18(6):735-738, 1961.
- NUOVO, G.J.; NUOVO, M.A.; CONTRAL, S.; GORDON, S.; SILVERSTEIN, S.J.; CRUM, C.P. Histological correlates of clinically occult human papillomavirus infection of the uterine cervix. *Am. J. Surg. Pathol.*, 12:198-203, 1988.
- NUOVO, G. J. Human papillomavirus DNA. In genital tract lesions histologically negative for condylomata. *Am. J. Surg. Pathol.*, 14:643-51, 1990.
- PALO, G.D. *Colposcopia e patologia do trato genital inferior*. 2ª ed. Rio de Janeiro, Editora Médica e Científica, 1996. 131p.
- PAPANICOLAOU, G. *Atlas of exfoliative cytology*. Cambridge Massachusetts, Harvard University Press, 1960. 18-19p. (suppl. 2).
- PINTO, A.P.; COLLAÇO, L.M. Revisão das alterações citomorfológicas da infecção pelo vírus do papiloma humano em citologia cervicovaginal. *J. Bras. Patol.*, 27(1): 57-61, 2001

PUROLA, E.; SAVIA, E. Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. *Acta Cytol.*, 21:26-31, 1977.

SADOUL, G.; BEURET, T.H. La place du laser dans les lésions du col. *La Revue du praticien.*, 36:876, 1986.

SCHNEIDER, A.; MEINHARDT, G.; DE-VILLIERS, E.M.; GISSMANN, L. Sensivity of the cytologic diagnosis of cervical condyloma in comparison with HPV-DNA hybridization studies. *Diagn. Cytopathol.*, 3:250-3, 1987.

SHROYER, K.R.; HOSEY, J.; SWANSON, L.E.; WOODARD, W.D.; FENNELL, R.H. Cytologic diagnosis of human papillomavirus infection: spindled nuclei. *Diagn. Cytopathol.*, 6(3):178-183, 1990.

SYRJÄNEN, K.; MANTYJARVI, R.; SAARIKOSKI, S.; VAYRYNEN, M.; SYRJANEN, S.; PARKKINEN, S.; YLISKOSKI, M.; SAASTAMOINEN, J.; CASTREN, O. Factors associated with progression in cervical human papillomavirus (HPV) infections into carcinoma in situ during a long-term prospective follow-up. *Brit. J. Obst. Gynaecol.*, 95: 1096-1102, 1988.

TAKAHASHI, M. *Atlas de Citologia do câncer*. 2ª ed. São Paulo, Manole, 1982.74-82p.

WIED G. L.; BARTELS P. H.; BAHR G.F; OLDFIELD D.G. Taxonomic intracellular analytic system (TICAS) for cell identification. *Acta Cytol.*, 12:180-204, 1959.

zur HAUSEN, H. Condylomata acuminata and huma genital cancer. *Cancer Res*, 36:530, 1976.

zur HAUSEN, H. Human papillomavirus and their possible role in squamous cell carcinomas. Current topics. *Microbiol Immunol*, 78:1, 1977.

---

Recebido em: 06/07/01

Aceito em: 02/11/01