

MARIA DO SOCORRO TÁVORA SOARES

Este exemplar é a Redação final da Tese
apresentada em 25 de junho de 1984, pela
Médica Maria do Socorro Távora Soares.

Campinas, 25.06.1984

~~Prof. Dr. Jesse de Paula Neves Jorge~~
Orientador

CONDILOMA DO COLO UTERINO - ASPECTOS CITOLÓGICOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA
À FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

CAMPINAS -- SP

1984

(a)

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

P E G A D A S N A A R E I A

... "SENHOR, TU ME DISSESTE QUE,
UMA VEZ QUE EU RESOLVI TE SEGUIR,
TU ANDARIAS SEMPRE COMIGO, TODO O CAMINHO,
MAS NOTEI QUE DURANTE AS MAIORES TRIBULAÇÕES
DO MEU VIVER
HAVIA NA AREIA DOS CAMINHOS DA VIDA,
APENAS UM PAR DE PEGADAS.
NÃO COMPREENDO PORQUE NAS HORAS
QUE EU MAIS NECESSITAVA DE TI
TU ME DEIXASTE".

O SENHOR ME RESPONDEU:
"MEU PRECIOSO FILHO, EU TE AMO
E JAMAIS TE DEIXAREI NAS HORAS DA
TUA PROVA
E DO TEU SOFRIMENTO.
QUANDO VISTE NA AREIA, APENAS UM
PAR DE PEGADAS,
FOI EXATAMENTE AÍ QUE TE CARREGUEI NOS
BRAÇOS".

"Autor Desconhecido"

A MEUS PAIS E IRMÃOS,
A MEU ESPOSO CARLOS ALBERTO
E FILHOS: CARLOS JUNIOR

ANDRÉ

MICHAEL

(c)

De forma muito especial agradeço ao Prof. Dr. Jessé de Paula Neves Jorge da Cadeira de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pela sua orientação, estímulo e amizade.

Quero formular meus agradecimentos:

- Ao Prof. José Nathan Portella Nunes, Chefe do Centro de Ciências da Saúde da FUFPI, por seu apoio e confiança;*
- Ao Prof. Dr. Joaquim Vaz Parente, Chefe do Departamento Materno-Infantil da Fundação da Universidade Federal do Piauí (FUFPI), pelo incentivo que me foi dado para realizar o Curso de Pós-Graduação, bem como pelo seu apoio, ensinamentos e laços de amizade com sua família;*
- Ao Prof. Dr. Eduardo Lane, Chefe do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pelas oportunidades de crescimento pessoal e profissional;*
- Ao Prof. Dr. Antonio de A. Barros Filho, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina da UNICAMP, por seu apoio e por seu empenho em melhorar a qualidade do ensino;*
- Aos Professores do Curso de Pós-Graduação em Medicina da UNICAMP, pelos ensinamentos transmitidos;*
- Aos colegas do Curso de Pós-Graduação pelo estimulante e agradável convívio nos ambientes de estudo e de trabalho;*
- Aos docentes, residentes e funcionários do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pelo apoio e amizade recebidos,*

- Às bibliotecárias Marisabel Regina R. do Amaral e Nanci das Neves, pela orientação e ajuda nos levantamentos bi bliográficos;

Agradeço a todos que de forma direta ou indireta con tribuíram para a execução deste trabalho.

I N D I C E

	<u>Página</u>
1. RESUMO.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUÇÃO.....	3
4. OBJETIVOS.....	14
5. CITOLOGIA ONCÓTICA.....	15
6. CONDILOMA ACUMINADO NO COLO UTERINO.....	26
7. ASPECTOS ATUAIS DA CORRELAÇÃO CONDILOMA E CÂNCER.....	37
8. BIBLIOGRAFIA.....	

R E S U M O

Com base na literatura consultada (1.954 - 1.983), faz-se uma revisão dos aspectos citológicos do condiloma do colo uterino. À guisa de situar estes aspectos dentro de um contexto de compreensão histórica, passam-se em revista pontos evolutivos da citologia, correlacionando-se com seus respectivos momentos históricos; procura-se verificar a possibilidade de uma correlação entre esta patologia com o câncer do mesmo órgão.

ABSTRACT

A revision of the cytological aspects of the condy loma of the uterine cervix (1.954 - 1.983) has been made trough research. The aim being to place these aspects in a clear historical context, therefore the evolutionary pints of cytology were taten into account, together with theres pective historical moment. Apart from this, the possibili ty of a relationship between this pathology and cancer of the same organ was also chacked.

INTRODUÇÃO

(g)

A citologia esfoliativa se ocupa do estudo das células descamadas dos tecidos, tanto em condições normais como em condições patológicas e se fundamenta na capacidade de esfoliação dos tecidos epiteliais; esta descamação celular é um processo ininterrupto e sua intensidade depende do tipo de epitélio. O epitélio vaginal se renova aproximadamente a cada oito dias e o endocervical a cada duas semanas e em condições patológicas esta descamação se torna mais intensa, tanto quanto maior for o grau de imaturidade da lesão, já que neste caso diminuem consideravelmente as forças de coesão que as células possuem. A morfologia das células esfoliadas indica a normalidade ou a anormalidade dos tecidos de onde procedem, sendo o resultado da atividade de crescimento e da diferenciação funcional do epitélio do qual procedem, podendo as células mostrar alterações do tipo degenerativo que algumas vezes são específicas de processos inflamatórios (como trichomonas, vírus, etc.), ou metabólicos (déficit de ácido fólico, radiação, etc) (Gonzalez-Merlo, 1978).

O estudo das células esfoliadas de superfícies surgiu no século passado mas é no atual século que está tendo, sobremaneira, um maior avanço nos seus conhecimentos e maior ampliação de seu emprego, constituindo hoje um recurso auxiliar no diagnóstico de infecções virais.

A possibilidade de diagnosticar infecções do trato genital feminino através da citologia é um fato recente (Ayala & Ortiz, 1978). Josey et al (1969) classificaram as viroses do colo uterino em quatro grupos:

1. Herpesvírus hominis
2. Papovavírus ou vírus do condiloma acumulado

3. Citomegalovírus

4. Adenovírus

Escolhemos a entidade *condiloma* para nossa pesquisa bibliográfica pois tínhamos interesse nesta patologia que a nível de diagnóstico citológico, na prática diária, paravam algumas dúvidas a seu respeito. Escolhido o tema, elaboramos um projeto e vimos que teríamos de abordar os aspectos históricos da citologia oncótica, como também pesquisar se havia correlação entre esta virose e o câncer do mesmo órgão, além dos aspectos citológicos, a nível da microscopia óptica, do condiloma acuminado no colo do útero.

O colo uterino é uma das porções anatômicas do útero (pois este se divide em corpo uterino e colo ou cérvice uterino; separando estas duas estruturas existe uma zona chamada ístmo, que fora da gestação tem pequena importância), possuindo forma cilíndrica, cuja extremidade superior se continua com o ístmo e sua extremidade inferior, cônica, termina fazendo protusão na porção superior da vagina e se denomina *portio vaginalis* (Gonzalez-Merlo, 1983).

O colo uterino é revestido, em sua superfície, por dois tipos de epitélio totalmente distintos, cuja constituição deve ser bem conhecida: a região que se põe em contato com a vagina, denominada ectocérvice ou *portio*, é revestida por epitélio escamoso estratificado não queratinizado, enquanto que a cavidade endocervical, ou endocérvice, está revestida por epitélio cilíndrico (Gonzalez-Merlo, 1983). Este epitélio escamoso que reveste o ectocérvice é semelhante ao da vagina e desempenha uma dupla função: protetora e secretora de glicogênio (Gonzalez-Merlo, 1983) e varia consideravelmente de espessura dependendo das diferentes influências hormonais, sendo adelgado nas meninas pré-púbe

res e nas mulheres na pós-menopausa (o epitélio atrófico tem entre 6 a 10 camadas celulares) e espessado na mulher sexualmente madura (onde se reconhecem até 50 camadas de células no epitélio vaginal) (Soost & Baur, 1983).

O espaço intercelular se estreita da profundidade à superfície e os elementos especiais de adesão ou dermosomas estão muito desenvolvidos e são frequentes nas camadas celulares inferiores, garantindo uma firme união entre estas células, reduzindo-se em número e extensão nas camadas intermediárias até que nas camadas celulares superiores são pequenos e se acham distribuídos de modo irregular, constituindo o fenômeno da descamação (Soost & Baur, 1983).

Durante os anos de reprodução este epitélio escamoso que reveste o colo uterino é espesso mas tal espessura demonstrará algumas variações de acordo com as fases do ciclo menstrual (Carvalho, 1978).

Para entendermos os aspectos citológicos de um esfregaço deveremos sempre ter em mente o corte histológico para que sejam interpretados corretamente e, foi pensando nisso, que faremos uma descrição de um corte histológico humano durante a época de maturidade sexual e fora de gestação ou puerpério. Segundo Ayala & Ortiz, 1978 e Soost & Baur, 1983, o epitélio escamoso é formado por cinco camadas celulares, que, da profundidade para a superfície são as seguintes:

1. Camada basal profunda ou *Stratum Cilindricum* (C_1) , apoiada sobre a membrana basal que a separa do estroma, cujas células são chamadas germinativas ou basais internas e é formada por uma ou, às vezes, duas fileiras de células cilíndricas, com grande núcleo ovalado que ocupa quase toda a cé

lula, e com forte afinidade para os corantes (Ayala & Ortiz, 1978). O núcleo da célula basal interna evidencia sinais de atividade celular, tais como nucléolos, numerosos cromocentros e, mitoses (Carvalho, 1978; Koss, 1979). Em condições normais, o processo de regeneração celular depende da camada basal e o resto das camadas são somente etapas de maturação celular (Ayala & Ortiz, 1978) e à citologia estas células recebem o nome de células basais (Soost & Baur, 1983).

2. Camada basal externa, parabasal ou *Stratum Spinosum Profundum* (C_2), composta por várias fileiras de células redondas ou poliédricas. O núcleo é central, volumoso e vai diminuindo de tamanho conforme ascende em seu crescimento (este é um fenômeno geral em todo o epitélio), enquanto, inversamente, o citoplasma e as células em conjunto aumentam sua extensão. É característica desta camada a existência de pontes intercelulares que, por sua vez, servem para identificar como epidermóide o epitélio vaginal. As células provenientes desta camada recebem o nome, no esfregaço citológico, de basais externas ou células parabasais (Ayala & Ortiz, 1978).
3. Camada intermediária ou *Stratum Spinosum Superficial* (C_3), também provida de pontes intercelulares, e é formada por numerosas células algo achatadas que, ao corte apresentam um aspecto fusiforme, com bordos mais escuros que o resto do citoplasma, rico em glicogênio, em cujo interior se encontra, com frequência, um grande vacúolo. Os núcleos são relativamente pequenos (Ayala

la & Ortiz, 1978).

4. Camada superficial, *Stratum Corneum*, *camada Superficial* (C_5) ou *camada funcional*, devido às modificações que provocam sob ações hormonais e se encontra formada por vários estratos de grandes células achatadas, com núcleos muito pequenos, picnóticos, aderidos, porém sem pontes intercelulares (Ayala & Ortiz, 1978).
5. *Zona de Cornificação Intraepitelial de Dierks* (C_4): este autor descreveu que entre as camadas superficial e intermediária existia outra zona formada por células achatadas com núcleo picnótico mas como o seu achado nos cortes histológicos é muito variável não é aceita por todos os autores (Ayala & Ortiz, 1978).

A nível de células esfoliadas iremos ter essencialmente quatro grupos diferentes de células no epitélio vaginal (Carvalho, 1978; Ayala & Ortiz, 1978; Soost & Baur, 1983).

1. Células basais
2. Células parabasais
3. Células intermediárias
4. Células superficiais

As diferenças entre estas células correspondem aos distintos graus de maturação do epitélio plano estratificado (Soost & Baur, 1983).

De forma muito generalizada, pode-se afirmar que o tamanho das células cresce das camadas inferiores às superficiais.

riores, enquanto que o tamanho do núcleo diminui, de maneira que a relação núcleo-citoplasma varia gradualmente (Soost & Baur, 1983).

Descreveremos agora, de forma suscinta, as características normais das células descamadas para entendermos o que foge deste padrão.

Em Ayala & Ortiz (1978), Carvalho (1978) e Soost & Baur (1983) encontramos as seguintes descrições:

1. *Células Basais*: São os menores elementos celulares da vagina, tendo um diâmetro de 13-20 micra. Em estado livre, perdem sua forma cilíndrica e adotam forma arredondada ou oval e geralmente esfoliam-se agrupadas, em placas, outras vezes isoladas. Seu citoplasma reduzido é de aspecto homogêneo e o de maior espessura de todas as células vaginais, apresentando bordos lisos. Devido à sua afinidade pelos corantes básicos, toma uma coloração azul ou verde escura, cianofilia, com a coloração de PAPANICOLAOU. Apresenta um grande núcleo central, de forma arredondada ou vesicular, bem conservado, com raras mitoses e ausência de nucléolos proeminentes, tendo um diâmetro de 8-10 micra e ocupando mais de um terço da área celular.

Estas células não são vistas nos esfregaços normais da mulher que se encontra em fase de maturidade sexual, mas são vistas nas meninas antes da menarca, em mulheres menopáusicas com atrofia vaginal notável, nas cervicites e nos traumatismos. Um forma particular de célula basal é observada na menopausa avançada e no pós-parto, são menores do que normalmente se apresentam, e

sinofílicas e com núcleo picnótico; ocasionalmente mostram vacúolos no citoplasma, que, em alguns casos, apresentam-se de forma única, de grande tamanho, deslocando o núcleo para o bordo.

2. *Células Parabasais*: as células parabasais ou basais externas medem de 15-20 micra, tendo habitualmente a forma arredondada ou ovalada, podendo apresentar grandes variações nos processos patológicos. O citoplasma também é cianofílico, mas é mais claro que nas basais, porém mais intenso que nas células intermediárias, contendo, às vezes, microvacúolos, sobretudo nas mulheres pós-menopausadas. Os limites celulares são nítidos e lisos, se bem que encontrem-se também células com limites difusos, com finos prolongamentos citoplasmáticos como se fossem pseudópodos ou dendritos. O núcleo arredondado ou oval, é um pouco menos volumoso que o das células basais e apresenta uma cromatina em grânulos finos, de distribuição uniforme e que ocasionalmente apresenta nucléolos. Estas células não contêm glicogênio e, portanto não podem experimentar um processo de citólise por ação das bactérias de Döderlein, pelo contrário, são muito pouco resistentes ao meio ambiente vaginal e são destruídas rapidamente por citólise. A presença destas células nos esfregaços está condicionada à escassa secreção estrogênica como ocorre nos esfregaços atróficos da menopausas, da menina ou nas insuficiências ováricas graves, podendo também serem observadas nos esfregaços inflamatórios e no pós-parto, onde mostram grande variedade de forma e tamanho.

3. *Células intermediárias*: representa o elemento mais constante e numeroso que se observa nos esfregaços vaginais; como o nome indica, esta camada se acha localizada entre as camadas de células basais (de alta função reprodutiva) e a camada de células superficiais (de atividade exclusivamente esfoliativa). Estas células medem de 20-40 micra, têm forma arredondada ou poligonal, apresentando contornos nítidos e bem definidos, sem sinal algum das pontes intercelulares.

O citoplasma (pelo método de coloração de PAPANICOLAOU) se cora em cor azul claro, verde ou violáceo, embora, às vezes, possa ser eosinófilo, rosado, e é rico em glicogênio, possuindo um núcleo redondo ou oval (daí o nome de núcleo vesiculoso), com uma membrana nuclear bem definida e, em seu interior, podem ser observados cromocentros e o sexo cromático.

Em um esfregaço podem distinguir-se *células intermediárias* pequenas e grandes e entre as pequenas estão incluídas as células morfológicamente muito características: são as *células naviculares*, assim denominadas pela sua forma em barca ou navio, com bordos celulares intensamente corados, se distinguindo do resto do citoplasma que é muito transparente, tendo núcleo, geralmente, alongado e excêntrico; apesar destas células terem sido descritas por PAPANICOLAOU como sendo características da gravidez, são vistas também em todas aquelas situações hormonais que supõem uma proliferação do epitélio até a camada de células intermediárias, como ocorre por influência dos gestágenos, em casos de insuficiências do hormônio folicular por efeito androgênico, etc..

As células intermediárias grandes constituem o tipo celular que predomina na mulher sexualmente madura, exceto na fase imediatamente antes da ovulação, e são também numerosas quando existe uma ligeira insuficiência hormonal, como por exemplo, na maior parte das amenorréias ou imediatamente depois da menopausa.

4. *Células Superficiais*: são grandes células achatadas, com um diâmetro de 40 a 60 micra, de forma poligonal, que possuem um citoplasma transparente e um núcleo pequeno, picnótico e são originadas das camadas mais superiores do estrato superficial. As propriedades tintoriais do citoplasma dependem do grau de maturação das células: as eosinófilas são mais maduras que as basófilas, assim, frequentemente, o citoplasma cora-se em rosa, embora em outras células possa aparecer com coloração azul-pálida, reflexo de uma débil afinidade para os corantes básicos como a hematoxilina e o EA-36.

Este citoplasma é muito fino, transparente, apresentando bordas ligeiramente dobradas e somente sob efeito estrogênico estas células ficam bem estendidas, ficando então com bordas muito limitadas e este citoplasma pode conter lipídeos que são estrogênio-dependentes (Massin & Massin, 1964).

Pundel (1968) observou que durante a fase progesteronal as células superficiais estão geralmente pregueadas e aparecem mais pálidas.

Um tipo especial de células superficiais, segundo Ayala & Ortiz (1978) é constituído por células anucleadas, raras nos esfregaços vaginais, a não ser por contaminação das células vulvares ou em condições patológicas, como ocorre na leu

coplasia da vagina ou colo uterino, ou devido à irritação persistente, como ocorre no prolapso uterino, costumando ser um pouco menores, podendo ocorrer pequenos grânulos marron-escuro os quais são formados por um fenômeno de prequeamento e, às vezes, pode ser observada a localização do antigo núcleo pela existência de uma zona clara em seu citoplasma podendo apresentar uma cor amarela ou laranja, ligada à presença de queratina. Estas células não são queratinizadas.

Condilomas acuminados (Koss, 1979; Carvalho, 1978; Ayala & Ortiz, 1978; Bonilla-Musoles, 1978; Gonzalez-Merlo, 1978; Soost & Baur, 1983), vegetações venéreas (Koss, 1978) são papilomas transmitidos sexualmente e que são causados por um vírus pertencente à família *Papillomaviridae* e ao grupo *Papova* (Rawson & Mahy, 1967), que envolve a pele da área perineal, vulva, podendo haver envolvimento da vagina e do colo uterino (Koss, 1979). Na literatura existem casos descritos desde os primeiros meses de vida até os 72 anos de idade (Bonilla-Musoles, 1978). Do ponto de vista clínico, um grande número de casos tem sido descobertos em mulheres grávidas, no puerpério ou pós-parto. Na tabela a seguir mostraremos alguns dados fornecidos por Bonilla-Musoles (1978) que mostra, no total uma incidência maior de condiloma acuminado em gestante.

T A B E L A - 01

***** <u>C O N D I L O M A E G E S T A Ç Ã O</u> *****			
<u>A U T O R</u>	<u>A N O</u>	<u>G E S T .</u>	<u>N Ã O G E S T .</u>
SCHULTZ	1927	1	0
MEYER	1921	2	2
WHARTON	1921	0	1
TREITE	1940	0	2
GALLOWAY	1950	0	1
MARSH	1952	0	2
WOODRUFF	1958	32	7
BONILLA-MUSOLES	1975	5	4
<u>T O T A L</u>		40	19

Segundo os relatos de literatura, está aumentando a incidência de condiloma acuminado nos adultos e a presença desta lesão em crianças, anteriormente uma ocorrência rara, está também sendo vista com mais frequência e mostraremos a seguir dados que demonstram esta constatação (Stumpf, 1980).

T A B E L A - 02

<u>A U T O R</u>	<u>DATA</u>	<u>Nº CASOS</u>	<u>IDADE(anos)</u>	<u>SEXO</u>
GOLDMAN & CLARK	1940	01	03	f
MORROW et al	1952	01	02	nr
HUFFMAN	1960	04	08	f
GRACE et al	1967	03	06	f
			04	f
			09	f
SWERDLOW & SALVATI	1971	01	05	f
PATEL & GROFF	1972	01	18meses	f
REDMAN & MEACHAM	1973	02	13	m
			09	f
COPULSKY et al	1975	01	03	m
GOLDMAN et al	1976	02	14meses	m
ABCARIAN & SHARON	1977	01	03	nr
TANG et al	1978	01	R.N.	m
EFTAIHA et al	1978	01	16meses	m
STUMPF, P.G.	1979	03	06	f
			05	f
			05	f

R.N. = Recém-Nascido

Creemos, com que temos pesquisado em literatura, ser esta uma patologia que apresenta importância epidemiológica e merecendo ser estudada sob todos os ângulos possíveis e assim é que dividimos esta pesquisa em tres tópicos tentando abranger os seus vários aspectos citológicos.

OBJETIVOS

(h)

REVER NA LITERATURA O PAPEL DA CITOLOGIA ONCÓTICA
NA PROPEDEÚTICA GINECOLÓGICA, PRINCIPALMENTE DAS ALTERAÇ
ÇÕES CAUSADAS PELO VÍRUS DO CONDILOMA DO COLO UTERINO E
QUAIS OS ACHADOS QUE AS RELACIONAM COM O CÂNCER DO MESMO
ORGÃO.

19 Capítulo: C I T O L O G I A O N C Ó T I C A

(i)

O desenvolvimento do diagnóstico citológico surgiu no início do século passado após os trabalhos do botânico Schleiden (Soost & Baur, 1983) em Berlim, que descobriu a célula nas plantas e em 1838 escreveu uma monografia intitulada *Phytogenesis* definindo a célula como o organismo principal das plantas. Neste mesmo ano, o zoólogo Schwann (Soost & Baur, 1983), que era discípulo de Johannes Müller, Professor de Anatomia, Fisiologia e Patologia na Universidade de Berlim, mostrou pela primeira vez, os tumores como apareciam ao microscópio.

Em 1839, Schwann (Soost & Baur, 1983) inspirado em vários trabalhos microscópicos conjuntos publicou importante obra de consulta no ramo de citologia. Deste modo, neste ano, nascia a citologia.

Walshe (Almeida, 1974), em 1843, na França, encontrou partículas de tecido carcinomatoso expectorado em um caso de câncer do pulmão.

A primeira publicação sobre exames dos líquidos do corpo humano provém muito provavelmente de Donné (Soost & Baur, 1983; De Neef, 1965) referente a esfregaços frescos de colostro. Aqui estes dois autores divergem quanto ao ano desta publicação: De Neef refere 1839 enquanto que Soost & Baur referem 1845.

Em 1847 Pouchet (Soost & Baur, 1983; De Neef, 1965) publicou um livro ricamente ilustrado sobre ovulação espontânea na mulher em que descrevia as trocas citológicas da secreção vaginal da mulher. Este trabalho porém ficou aparentemente esquecido durante 50 anos, até que em 1894 Heape, e van Herwerden em 1906 utilizaram este método para estudo da vagina de ratas (De Neef, 1965).

Em 1850 Gluge publica um atlas de anatomia patológica, em que resume os conhecimentos daquele tempo (Soost & Baur, 1983).

Com intervalos de tempo mais amplos, em diferentes países da Europa sucederam-se numerosas publicações sobre o diagnóstico citológico nos pulmões e vias respiratórias, aparelho digestivo, sistema urinário e outros órgãos (Soost & Baur, 1983). Em 1860 Beale (Almeida, 1974) num paciente com carcinoma de faringe, encontrou células neoplásicas malignas. Em 1864 Sanders (Almeida, 1974) descobriu células neoplásicas na urina de um paciente com câncer vesical. Em 1875 Quincke (Almeida, 1974) publicou um estudo sobre células cancerosas em esfregaços de derrames pleurais e peritoniais. Ainda na França, no ano de 1879, surgia a primeira tese sobre *Carcinoma Generalizado do Peritônio* elaborada por Chuquet, que descreveu o achado de células cancerosas no líquido de derrame pleural (Almeida, 1974).

Em 1882, Quincke (Almeida, 1974) estudando um caso de ascite verificou grupos de células atípicas, os quais à autópsia, foram reconhecidos como carcinomatosas.

Na Alemanha, 1887, Hampeln (De Neef, 1965) relatou um caso de câncer do pulmão no qual havia encontrado células tumorais (em esfregaço não corados) de secreções brônquicas. Neste mesmo país, em 1904, Rindfleish (Almeida, 1974) chamou a atenção para a presença de células neoplásicas no líquido ao escrever um artigo sobre o tema *Sarcomatose Difusa do Sistema Nervoso Central*.

Em 1889 Morau (De Neef, 1965) apresentou à Sociedade de Biológica de Paris suas observações feitas sobre as trocas cíclicas observadas na vagina de pequenos roedores.

Dois outros autores, Retterer e Lataste (De Neef, 1965) confirmaram estes achados e em 1892 Lataste introduziu o termo *rítmo vaginal*. Ainda neste país, em 1911 Loeper & Binet (Almeida, 1974) publicaram um trabalho sobre *O Citodiagnóstico das moléstias do estômago* no qual se referiram ao encontro de células atípicas passíveis de serem identificadas como de natureza neoplásica nos casos de câncer desse órgão; em 1913, Bezançon & Jong descobriram uma maneira de proceder uma fixação rápida dos esfregaços usando uma solução de ácido crômico e utilizaram para coloração o azul polícromo de Unna e, através desta técnica de coloração descreveram elementos anormais encontrados nesse tipo de secreção e os compararam com células tumorais malignas (Almeida, 1974).

As pesquisas de Hampeln (Almeida, 1974) prosseguiram na Alemanha e em 1919 conseguiu identificar células cancerosas em 13 de 25 casos de câncer do pulmão, resultado excelente para esse tipo de exame.

Nos Estados Unidos, surgem os primeiros trabalhos de PAPANICOLAOU (Soost & Baur, 1983; De Neef, 1965) que publicou um livro acerca do quadro celular da vagina durante a gravidez. Aqui ocorre uma divergência quanto à data pois Soost & Baur referem 1920 enquanto De Neef 1925. Os trabalhos de PAPANICOLAOU aceleraram o desenvolvimento definitivo do diagnóstico moderno através da citologia (Soost & Baur, 1983). GEORGE N. PAPANICOLAOU nasceu em 1883 em Coumi, um povoado da ilha grega de Eubea e era filho de um médico (Soost & Baur, 1983). Finalizou seus estudos de medicina em Atenas, trabalhou temporariamente em Munique, onde alcançou seu doutoramento (Soost & Baur, 1983). Em 1913 chegou aos Estados Unidos, sua segunda pátria, onde escreveu suas mais afortunadas obras (Soost & Baur, 1983). Foi

inicialmente assistente, mais tarde professor-ajudante e por último professor de Anatomia Clínica na Cornell University (Soost & Baur, 1983). Morreu aos 79 anos (no ano de 1962) quando já estava construído em Miami um Instituto de Investigações que havia sido posto a seu serviço (Soost & Baur, 1983). Depois, aparecem numerosas publicações sobre citologia hormonal, fruto de seu trabalho pessoal e de seus colaboradores (Soost & Baur, 1983).

Em 1923 o hormônio folicular foi abordado por Allen & Doisy (De Neef, 1965) quando percebem alterações no esfregaço vaginal de animais como um indicador biológico.

A primeira indicação de valor que proporcionam os exames das células obtidas mediante raspado para o descobrimento de carcinomas uterinos, a ofereceu PAPANICOLAOU, em 1927, na Terceira Conferência sobre a Melhora da Raça em Beatle Creek (Michigan) com o título *New Cancer Diagnosis* (Soost & Baur, 1983). Esta comunicação passou praticamente inadvertida, semelhante às investigações publicadas independentemente e quase ao mesmo tempo pelo romão Babes (Soost & Baur, 1983; Almeida, 1974) fizeram uma comunicação à Sociedade de Ginecologia de Bucarest publicada por Babes, no ano seguinte, na *Press Médicale* (Almeida, 1974; Soost & Baur, 1983) com o título *Diagnostic du Cancer Col Uterine par les Frotties*. Os estudos de Babes foram reconhecidos na Itália por Viana (Soost & Baur, 1983) que publicou, em 1928, um trabalho de sóbria aparência, sobre os exames realizados em um número limitado de raspados celulares. Ainda em 1927 Dierks (De Neef, 1965) descreveu as trocas cíclicas na vagina e reconheceu três diferentes camadas no epitélio: a camada basal, a camada superficial ou funcional e entre estas a camada que ele denominou de *intraepitheliale verhornungsschicht*. Ele achou que as trocas cíclicas na vagina corres

pondiam com o ciclo menstrual (De Neef, 1965).

Zemmansky, em 1928, analisou 113 casos de *derrames cavitários* em neoplasias malignas, comprovadas por exames histopatológicos, tendo encontrado, nos citológicos 83% de resultados corretos nos casos de derrames da cavidade abdominal e nos casos de derrames pleurais essa percentagem foi de 90% (Almeida, 1974). Nesse mesmo ano, Quensel (Almeida, 1974) publicou seus trabalhos feitos sobre *O diagnóstico citológico dos tumores malignos nos líquidos de derrame*; ao mesmo tempo e de forma independente, surgem as publicações de PAPANICOLAOU (Almeida, 1974) num artigo intitulado *New Cancer Diagnosis* nos *Proceedings of the Third Race Betterment Conference*. Ainda em 1928 Ramirez escreveu trabalho sobre *o ritmo sexual vaginal da mulher* onde abordava os aspectos cíclicos hormonais (De Neef, 1965).

No Brasil, em 1928, Cabral, no estado de São Paulo, defendeu tese de doutoramento onde apresentou o tema *Estudos de esfregaços vaginais na gravidez e na menopausa* abordando os aspectos hormonais nestes dois períodos (Almeida, 1974).

Em 1933 PAPANICOLAOU escreveu sua famosa monografia intitulada *O ciclo sexual na mulher é revelado através de esfregaços vaginais* em que confirmou os achados de Ramirez (De Neef, 1965).

Em 1936 PAPANICOLAOU & SHORR (De Neef, 1965) publicaram um estudo sobre *A ação dos hormônios folicular ovariano em esfregaços de mulheres na menopausa*. Neste mesmo ano, Salmon & Frank (Almeida, 1974) escreveram acerca da *influência dos vários hormônios ovarianos no esfregaço de mulheres pós-menopausadas e castradas*.

Em 1938 Fraenkel & PAPANICOLAOU (Almeida, 1974) escreveram sobre *O papel da histologia e da citologia da vagina do feto e do recém-nascido*. Também neste ano Ucko (De Neef, 1965) publicou um trabalho intitulado *A coloração de esfregaços vaginais*.

Cohen, no ano de 1939, na França, publicou sua tese sobre *O citodiagnóstico dos cânceres* onde focalizou também o diagnóstico do câncer genital (Almeida, 1974). Neste mesmo ano, Geist & Salmon (De Neef, 1965) escreveram acerca da *influência dos estrógenos sobre a mucosa vaginal* e em 1941 (Almeida, 1974) estes mesmos autores viriam a escrever sobre *Os efeitos biológicos do androgênio* (Propionato de Testosterona) na mulher.

Em 1941 PAPANICOLAOU & TRAUT (Almeida, 1974) publicaram um trabalho sobre *O valor do diagnóstico do carcinoma do útero* e em 1942 PAPANICOLAOU (De Neef, 1965) introduziu uma nova técnica de coloração para os esfregaços cérvi-co-vaginais. Embora uma longa etapa de coloração seja necessária, o procedimento é muito simples e é realizado dentro de 20 minutos. Mesmo o esfregaço espesso pode ser examinado por causa da transparência dos corantes. As características desse corante consistem da ação policrômica da mistura de matiz catiônico, aniônico e anfotérico. Cada camada de epitélio escamoso estratificado produz uma graduada matiz, isto é da camada basal esverdeada à camada superficial a acidófila. O método original de PAPANICOLAOU consta das seguintes etapas (Takahashi, 1982):

1. Álcool etílico 80%
2. Álcool etílico 70%
3. Álcool etílico 50%
4. Água destilada

5. Hematoxilina de Harris
6. Água destilada
7. Solução de ácido clorídrico a 0,25%
(6 imersões)
8. Água corrente
9. Água destilada
10. Álcool etílico 50%
11. Álcool etílico 70%
12. Álcool etílico 80%
13. Álcool etílico 90%
14. Orange-G 6
15. Álcool etílico 95%
16. Álcool etílico 95%
17. E A 50(1 1/2 minutos)
18. Álcool etílico 95%
19. Álcool etílico 95%
20. Álcool etílico 95%
21. Álcool etílico absoluto
22. Álcool etílico absoluto - xilol
23. Xilol
24. Montar em Bálsamo do Canadá (Permunt)

O fundamento da coloração de PAPANICOLAU é o seguinte (Soost & Baur, 1983): uma vez em poder do laboratório, as esfregaços previamente fixadas experimentarão uma série de banhos alcoólicos, de graduação decrescente, para depois lavar-se em água destilada, o qual é necessário devido a hematoxilina ser uma solução aquosa, corante este responsável pela coloração dos núcleos. Depois de um novo lavado com água destilada, se procede a diferenciação com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 0,25% e a um lavado com água corrente. Continuando, o esfregaço passa por uma série de banhos de álcoois de graduação crescente, já que deve efetuar-se uma desidratação prévia à tintura com corantes em solução alcoólica. Em seguida tingem-se com Orange-G 6,

lava-se com álcool e posteriormente cora-se com o corante policromático EA50. Ambos os corantes coram o citoplasma : o Orange-G 6 fornece uma tonalidade laranja-arroxeadada, enquanto que o EA50 dá uma tonalidade mais azulada. Ao tratar com soluções alcoólicas, se produz uma certa transparência do citoplasma. Continuando, desidratam-se por completo as extensões mediante sucessivos lavados em álcool de graduação crescente e álcool-xilol. O xilol completa a desidratação e clareia o aspecto celular. Como álcool, se utiliza o etanol e em caso de utilizar-se outro tipo de álcool, deve-se fazer a desnaturalização com benzol ou metil-cetona.

Com esta técnica se efetua uma coloração regressiva na hematoxilina, ou seja, as células tomam uma hipercoloração e posteriormente uma parte do corante se elimina mediante a solução de ácido clorídrico, de tal maneira que os núcleos adquirem a tonalidade desejada, ao mesmo tempo que se elimina o corante unido ao plasma. A água corrente neutraliza o ácido e dá ao núcleo uma coloração azul intenso. Se a água contiver impurezas ou estiver quente se pode utilizar uma solução diluída de carbonato de lítio, a fim de azular os núcleos.

Os laboratórios devem utilizar cubas porta-objetos com uma capacidade de 10-30 preparações e em certas ocasiões até 50 lâminas. Nos laboratórios que recebem mais de 50 lâminas compensará o uso de um aparelho automático.

Até a publicação da famosa monografia conjunta de PAPANICOLAOU & TRAUT *Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smears* do ano de 1943 (De Neef, 1965; Soost & Baur, 1983; Almeida, 1974) não havia uma aceitação e emprego mais amplo do método (Soost & Baur, 1983). Os autores puderam informar naquela época, do exame de esfregaços em 3.014 pa

cientes (Soost & Baur, 1983; Almeida, 1974) das quais 179 (5,9%) apresentavam câncer do útero comprovados pela histologia (Soost & Baur, 1983) sendo 52 localizados no corpo uterino e 127 no colo do útero (Soost & Baur, 1983; Almeida, 1974). Dessas 127 pacientes o exame citológico foi negativo em apenas 4 casos: 2 deles já tratados (um por amputação e outro por radioterapia), (Almeida, 1974). O erro do método foi de 1,6% enquanto nos outros 52 casos (câncer do endométrio) foi de 9,3% (Almeida, 1974). Houve, portanto, uma percentagem de 98,4% de acertos para o carcinoma cervical e 90,7% para o carcinoma do corpo uterino (Soost & Baur, 1983). Esses resultados, realmente excelentes, é que levaram numerosos cientistas a repetirem e comprovarem a realidade desses dados (Soost & Baur, 1983). Ainda em 1943, Meigs et al (Almeida, 1974) publicaram uma análise feita em 220 pacientes nas quais foram encontrados 62 casos de câncer ginecológico, sendo 46 do colo uterino, 12 do endométrio, 3 da vagina e 1 do reto fistulizado na vagina.

Nos anos seguintes aceitaram estas técnicas de exame nos EEUU, em primeiro lugar, e também em outros países. A American Cancer Society pode em 1948, baseando-se em uma ampla estatística de 25 diferentes fontes, indicar a importância do método para o diagnóstico precoce dos carcinomas genitais e recomendou a criação de novos centros para exames citológicos. Por outro lado, não faltaram as opiniões ecléticas e inclusive de rotunda oposição ao novo método, o que de certo modo impediu o desenvolvimento do diagnóstico citológico, sobretudo na Europa, já que havia sido aprovada por um grande número de patologistas a teoria tradicional, que sustentava a possibilidade de se efetuar o diagnóstico do carcinoma sem a comprovação de um crescimento invasivo (Soost & Baur, 1983).

Portanto, o grau de desenvolvimento do diagnóstico

depois do exame citológico foi determinado por iniciativas individuais. Na Alemanha, como em outros países, foi utilizado principalmente por ginecologistas e tardou muitos anos em obter aprovação geral, até chegar à conclusão de que junto com a anatomia patológica, a citologia é uma dimensão mais ampla no desenvolvimento morfológico (Soost & Baur, 1983).

Não é possível mencionar os numerosos investigadores que em todo o mundo tem demonstrado destaque de merecimentos durante os últimos 30 anos, ampliando o diagnóstico citológico até o atual nível de conhecimentos. Não obstante, é preciso assinalar alguns destes notáveis trabalhos que têm permitido marcar etapas neste progresso (Soost & Baur, 1983).

No ano de 1957, surgiu a publicação do primeiro fascículo da obra: Acta Cytologica, que deu um grande mérito ao seu editor G.L. Wied, de Chicago, pois esta publicação estimulou os contactos mútuos entre os citologistas de todo o mundo. Também foi de grande importância a fundação da Academia Internacional de Citologia criada nesse mesmo ano em Bruxelas; esta entidade organizou pela primeira vez um Congresso Internacional de Citologia, em 1962, na cidade de Viena, celebrando-se posteriormente e com intervalo de três anos, novos congressos em diferentes partes do mundo. No ano de 1960, foi fundado o premio de MAURICE-GOLBLAT que se dedica cada ano a uma pessoa que tenha contribuído de modo notável ao desenvolvimento da citologia por seus trabalhos de investigação de diagnóstico aplicado (Soost & Baur, 1983).

Na Europa, a crescente atividade no campo da citologia dos anos 60 permitiu a fundação de sociedades científicas nacionais. Hoje em dia, existem em quase todos os países da Europa, e em numerosos países de outros continentes,

sociedades científicas, sendo a Academia Internacional de Citologia seu órgão central e existe uma federação de Sociedades europeias de citologia criada em 1969 (Soost & Baur, 1983).

À fundação de sociedades científicas seguiu um aumento da quantidade de congressos e atos de promoção, tanto regionais como pararegionais, cuja temática não se limita exclusivamente à citologia ginecológica. Devido ao êxito, agora reconhecido em todo o mundo, do diagnóstico citológico no descobrimento precoce dos carcinomas cervicais, estes métodos foram-se extendendo da citologia esfoliativa, à citologia de punção, e a todas as demais regiões do organismo (Soost & Baur, 1983).

29 Capítulo: C O N D I L O M A A C U M I N A D O

(j)

Doença venérea, com exceção da condição considerada neste trabalho, não foi reconhecida na antiguidade, mas isto não significa necessariamente que não tenha existido. Esta patologia (condiloma acuminado) era considerada venérea em origem e transmitida primariamente por relação homossexual entre homens, tendo este fato atraído interesse entre os poetas eróticos e satiristas da antiga Roma (Bäfversted, 1967)

A palavra *condiloma* é de origem grega e significa *tumor redondo*. Na Grécia antiga, em tempos romanos, incontáveis denominações com o mesmo significado patológico foram usados na literatura clássica e posterior para significar *verrugas genitais* mas dois diagnósticos destacaram-se: *Ficus* e *Thymus*. *Ficus* foi uma palavra obscena, tendo sido frequentemente usada nas escritas médicas antigas e particularmente na literatura clássica. *Thymus* (grego: *Thymus*, *Thymion*) foi um conceito consideravelmente mais amplo na antiguidade de que o *Thymus L. botânico*, como definido por *Linnaeus*, compreendendo várias espécies da família *Labiatae*, porém as espécies que tomam este nome de pequenos papilomas provêm do *Corio Dothymus Capitatus* segundo *Sticker* e estas espécies são encontradas na região mediterrânea e têm como sinônimo *Thymus Capitatus* e *Saturéia Capitata*. A eflorescência destas plantas possui uma admirável semelhança com os condilomas isolados e num texto antigo *Aetius*, 550 A.D., dizia que o termo *Thymus* provêm da similaridade às extremidades das plantas do mesmo nome, que crescem nas montanhas e no mesmo ele comentava: *esta enfermidade ocorre em particular em torno do ânus, do pudendo e entre as coxas* (Bäfversted, 1967).

Para *Celsus*, no começo do 1º século A.D., a enfermidade era chamada *Thymus* e a palavra *Ficus* não foi por ele usada talvez porque desejava evitar presumivelmente, obs

cenidade. Spencer traduziu assim: *aquele que é chamado Thy mion se projeta acima da superfície, estreita perto da base e mais largo em cima, dura e de superfície áspera, tendo a cor aproximada às flores do tomilho, daí o seu nome* (Bäfverstedt, 1967).

Os grandes condilomas eram chamados Ficus (semelhantes a figos) e a razão disso não é imediatamente evidente pois exteriormente não há grande semelhança mas se compararmos a superfície de uma conglomeração de condilomas com os conteúdos granulares de um figo, a semelhança se torna evidente (Bäfverstedt, 1967).

Se olharmos para os autores da literatura clássica é óbvio que o seu interesse na doença é devido aos aspectos eróticos e obscenos; nas leis romanas esta patologia era chamada *Nefanda Vênus* e a pessoa acometida por esta patologia era castigada até a morte, mas esta lei parece ter caído em desuso e em Roma imperial precoce, a boemia homossexual foi, conforme dizem os satiristas, extremamente praticada devido ao mau exemplo dado pelos imperadores e sua corte. Martial (final do 1º século A.D.) poderia ser considerado um especialista na doença Ficose e em muitos de seus epigramas ele fez um jogo com as palavras como por exemplo, *a família fícosa*, onde o sentido do verso é bem claro: pai, mãe, filha, genro, e netos, todos tinham ficose, nem o trabalhador, nem o capataz, nem os servos no campo, escaparam dessa doença tão vergonhosa e comentava ainda que quando um tinha ficose era estranho que os *figos* crescessem em qualquer campo. Há poucas dúvidas que Martial falava a respeito de uma fazenda em que todos viviam um relacionamento incestuoso, não natural e complicado, contaminando um outro e as palavras também indicam que a enfermidade foi problemática para o país inteiro (Bäfverstedt, 1967).

O moralista Juvenal (satirista do início do 2º século A.D.) falava a respeito desta patologia com um caráter bem obsceno: *um corpo peludo e braços duros promete uma alma masculina, mas magras são as suas nádegas quando o médico sorridente corta suas hemorróidas inchadas* (Bäfverstedt, 1967). Todavia, a palavra *mariscal* (que foi usada como hemorróida) não significa hemorróida mas *figos*; assim sendo, o médico antigo não teria cortado *hemorróidas inchadas* e de qualquer maneira, se assim o fizesse não teria sorrido e essa frase enfatiza mais uma vez a natureza pejorativa da palavra *figus* pois se o homem fosse ficoso seria a mesma coisa de chamá-lo de pederasta sofrendo de uma doença vergonhosa ou *morbus indecens* como Martial descreve num outro contexto (Bäfverstedt, 1967).

Antes da Idade Medieval (também denominada Idade Escura) não há nenhum vestígio, na literatura, da condição *condiloma* (Bäfverstedt, 1967).

Durante a Idade Medieval, quando o conceito de doença venérea foi estabelecido, houve uma eclosão da sífilis na Europa e no final do século XV houve uma renovação do interesse pelas doenças genitais mas, ao mesmo tempo, lesões genitais eram atribuídas ao *veneno venéreo* (Veneral poison) e a distinção não causal foi feita entre doenças atualmente conhecidas como gonorréia, sífilis e verrugas genitais (Oriol, 1971). Hunter (1876) forneceu uma clara descrição de *verrugas genitais*, considerando-as como uma manifestação da sífilis e não fez distinção com o condiloma (Oriol, 1971).

O primeiro pesquisador a relatar que *verrugas genitais* não estavam associadas à sífilis foi Bell em 1973 e seu trabalho foi confirmado por artigo escrito por Jourdan

em 1826 e depois por Ricord em 1838 (Oriel, 1971). Assim, a opinião que verrugas eram devidas à sífilis foi gradativamente abandonada e em 1852 Pierre associou *verrugas genitais* à gonorréia; de fato, no século XIX esta entidade patológica era vista com o nome de *verrugas gonorréicas*, todavia, Aimé Martin em 1872 referiu que *algumas pacientes com verrugas genitais não tinham história de gonorréia* e após o isolamento do gonococo em 1879 foi realizada uma pesquisa de gonococo nestas pacientes e o resultado foi negativo (Oriel, 1971).

Algumas escritas do século XIX falavam que verrugas genitais eram causadas por irritação da epiderme por agentes como barro, esmégma decomposto e descargas genitais. Esta teoria de irritante não específico foi largamente aceita por alguns anos: Cronquist, em 1912 apoiou fortemente esta idéia a qual foi bem reafirmada no século XX (Oriel, 1967).

A idéia de que verrugas genitais pudessem estar relacionadas com verrugas da pele foi primeiramente aceita por Gémy em 1893, quando foi influenciado pela sua similitude histológica entretanto, em 1965 Allen mostrou que existiam diferenças histológicas entre os vários tipos de verrugas da pele e verrugas genitais (Oriel, 1977). Além disso, alguns animais são conhecidos por desenvolverem dois tipos de verrugas de etiologia distinta; por exemplo, o coelho é lábil para verruga de pele e da boca mas este é um fato coincidente segundo Allison, 1957 (Oriel, 1977). Porém, um relacionamento estreito entre verrugas genitais e verrugas da pele foi sugerido por duas evidências: uma clínica e outra experimental pois clinicamente foi observado que algumas pacientes com verrugas genitais tinham verrugas na pele (extragenitais) mas estas observações não foram con

troladas através de registro de prevalência das verrugas de pele nos grupos populacionais estudados e, por essa razão, tem valor limitado. Nesse sentido deveria ser assinado que no grupo de pessoas para as quais a verruga da pele ocorre mais comumente, especificamente crianças, verrugas genitais são extremamente raras (Oriol, 1971).

Em 1933 surgia, pela primeira vez na literatura, o achado morfológico de *vacúolos paranucleares e perinucleares* descritos e ilustrados por PAPANICOLAOU (De Girolami, 1961).

Em 1943 PAPANICOLAOU & TRAUT (De Girolami, 1961), observaram que quando a infecção de *Trichomonas*, havia, via de regra, um excesso de células acidófilas atípicas e algumas das células desenvolviam um pequeno halo branco em torno do núcleo; subsequentemente muitos outros investigadores observaram e relataram o assim chamado *halo perinuclear*.

Segundo Woodruff & Peterson (1958) casos isolados de condiloma acuminado no colo foram relatados por Edmondson num total de seis, no período de 1922 a 1945, cinco dos quais ocorreram em mulheres gestantes e uma possivelmente no início de gestação.

Hill, em 1948, relatou um caso de condiloma no colo de uma paciente gestante em que o patologista diagnosticou como sendo de origem maligna, todavia, no follow-up após cesariana, o colo uterino apareceu normal (Woodruff e Peterson, 1958).

Em 1950 Wolfe (Woodruff & Peterson, 1958) relatou um caso de condiloma acuminado no colo uterino de uma gestan

te com regressão espontânea no pós-parto; Wolfe notou, ao exame patológico, a presença de células com marcas de paraqueratose e vacuolização, além de variações nucleares e mitose.

Em 1952 Marsh (Woodruff & Peterson, 1958) fez uma revisão de literatura encontrando 23 casos de condiloma no colútero, quinze dos quais estavam associados com gravidez.

Também em 1952 Goforth (Woodruff & Peterson, 1958) relatou 21 casos de condiloma acuminado no colo do útero, de 600 biópsias realizadas em quatro anos; nesta série havia somente uma gestante e a idade deste grupo ia de 08 a 42 anos.

Em 1954 Raffery & Payne publicaram o achado de 19 casos de condiloma no colo uterino em 587 biópsias cervicais realizadas num período de cinco anos e concluíram que esta lesão não era tão rara; estas dezenove pacientes tinham idade compreendida entre 8 e 32 anos. Cinco casos haviam sido diagnosticados clinicamente como carcinoma. Ainda em 1954, Greene & Peckham informaram 26 casos de condiloma no cérvix uterino; cinco destas pacientes eram gestantes e a maioria das lesões regrediu nos pós-parto. Uma das pacientes tinha envolvimento difuso do endométrio. A descrição citológica destes autores não mostra vacuolização das células, somente hiperqueratose e um caso de paraqueratose. Neste mesmo ano, Kean & Day avaliaram cuidadosamente as mudanças morfológicas das células epiteliais cervicais durante infecções por trichomonas e verificaram a presença de pequenos halos perinucleares.

Koss (1956) definiu as alterações celulares causadas pelo condiloma acuminado como *atipia collocitótica* em que

havia halos perinucleares, hipercromatismo nuclear e binucleação.

Peters, em 1958, notou o aparecimento de acidofilia profunda e alta incidência de halos perinucleares em células escamosas superficiais obtidas de pacientes que apresentavam leucoplasia na boca: este estudo foi realizado após tratamento radioterápico.

Em 1959 Bauer *et al* descreveram halos perinucleares em torno de núcleos, contudo eles não consideraram este fenômeno como sendo característico de infecção por trichomonas. Ainda em 1959 Koss & Wolinska observaram que *halos perinucleares em esfregaços com Trichomonas vaginalis eram formados por estreitas zonas claras de citoplasma que cercavam o núcleo de uma forma uniforme e não eram corados pelo método usual.*

Em 1960 surgia a primeira descrição de células originadas do condiloma acuminado quando PAPANICOLAOU encontrou alargamentos nucleares pronunciados e em algumas células hipercromasia acentuada; todas as células eram, entretanto, células escamosas superficiais bem diferenciadas com uma abundante substituição citoplasmática. PAPANICOLAOU atestava que estas células poderiam ser confundidas com lesões malignas intraepitelial e mostrou a presença de halos perinucleares em algumas células. Ainda em 1960, Ayre afirmou que a célula em halo do colo uterino parecia representar um estágio ou passo de transformação extremamente precoce de doença infecciosa a doença maligna ou pré-maligna criado sob influências ambientais, tais como atividade estrogênica aumentada, superprodução de muco cervical, privação de oxigênio no tecido cicatrizado e ativação resultante de vírus.

Em 1961 Naib & Masukawa fizeram uma revisão de 2.000 pacientes com esfregaços vaginais inconclusivos da University of Maryland Hospital e encontraram 19 casos de lesões condilomatosas envolvendo a vagina ou colo uterino e como eles achavam que o envolvimento da mucosa cervical e vagina eram incomum consultaram a literatura e viram que Raffery & Payne relataram uma ocorrência de 19 casos de condiloma acuminado do colo uterino de 587 biópsias realizadas, dando uma percentagem de 3%; Marsh relatava 8 casos, Kistner & Hertig 2, Woodruff & Peterson 39, Greene & Peckaham 26 e Goforth 21. Comentaram eles *que condiloma acuminado acarretava uma hipertrofia epitelial exagerada e como consequência, numerosas células poderiam ser detectadas nos esfregaços vaginais de rotina, especialmente quando a vagina ou colo uterino era diretamente envolvidos.* As células provenientes do condiloma eram descritas assemelhando-se a células escamosas intermediárias grandes; elas apareciam com sinais de edema, com citoplasma queratinizado, escamoso, espesso, pálido e de limites mal definidos. Os núcleos enlarguecidos apresentavam pouca variação na forma e tinham usualmente limites nucleares regulares, pontiagudos e espessos. A estrutura cromática era suave e parecia edematosa. O nucléolo era usualmente proeminente, redondo e regular. No interior dos núcleos, corpos de inclusão basofílicos variando em número, forma e tamanho eram às vezes vistos; halo perinuclear, vacúolos degenerativos citoplasmáticos, binucleação, picnose nuclear e cariorrexe eram consideradas como características secundárias. A relação núcleo-citoplasmática era maior do que aquela apresentada por células intermediárias normais mas não aproximava-se daquela das células indicativas de mudanças malignas.

Para Koss (1968) as células descamadas do condiloma acuminado eram células escamosas grandes, com aumento nuclear leve ou moderado, com hipercromasia leve e que uma

zona perinuclear poderia ser observada em algumas destas células, tornando difícil a diferenciação com alguns tipos de células discarióticas, se não impossíveis.

DADOS DO ESTUDO DE NAIB & MASUKAWA (Baltimore)

<u>CASO</u>	<u>IDADE</u>	<u>RAÇA</u>	<u>GRAVIDEZ</u>	<u>ESTUDO CITOLÓGICO (POSITIVO OU NEGATIVO PARA LESÃO CONDILOMATOSA)</u>
1	20	negra	não	positivo
2	28	negra	não	positivo
3	23	negra	sim	negativo
4	18	negra	sim	positivo
5	23	branca	não	negativo
6	20	negra	não	negativo
7	20	negra	sim	positivo
8	19	negra	sim	positivo
9	15	negra	sim	positivo
10	20	negra	não	positivo
11	38	negra	não	positivo
12	49	negra	não	positivo
13	22	branca	não	negativo
14	23	branca	não	positivo
15	19	branca	sim	positivo
16	16	negra	não	positivo
17	26	negra	não	inconclusivo
18	17	negra	não	positivo
19	62	negra	não	negativo

Meisels (1976) comenta que este modelo citológico do condiloma acuminado proposto por Naib & Masukawa representa, presumivelmente, uma infecção herpética concomitante; descrições similares, segundo Meisels, são encontradas nos livros-textos de Dupré-Froment & Tweedale.

Para Meisels (1976) as mudanças citológicas causadas pelo vírus do condiloma eram bastante típicas: o esfregaço era usualmente limpo, com poucas ou nenhuma célula inflamatória. A população celular consistia somente de células intermediárias e superficiais mas ele chamou atenção para o fato de que todas as pacientes estudadas para lesão condilomatosa inseriam-se na faixa etária reprodutiva. As alterações celulares foram observadas na porção do esfregaço vaginal-cervical-endocervical, correspondente ao lugar da lesão. Havia essencialmente duas mudanças características: células isoladas, ou mais frequentemente pequenas agregações de células apresentavam mudanças discarióticas com um denso citoplasma amarelado ou orangifílico e pequeno, núcleos densos, do tamanho correspondente ao núcleo da célula intermediária e contendo um núcleo muito pequeno, denso e ligeiramente irregular.

Para Meisels a mudança mais típica é a célula "balão": é uma célula intermediária, frequentemente alargada, contendo às vezes, um, frequentemente dois e, ocasionalmente, vários núcleos hipercromáticos, ligeiramente irregular. A cromatina era densa e aparecia grosseiramente granular. O núcleo era cercado por uma zona clara, irregular, que variava de tamanho desde um pequeno halo até um grande espaço vazio, ocupando, neste caso, a maior parte da área citoplasmática. Em torno do clareamento perinuclear, o citoplasma era bastante denso e apresentava uma coloração anfófila característica. Muitas células exibiam duas cores pela técnica de PAPANICOLAOU: uma coloração azul-esverdeado normalmente visto no citoplasma das células intermediárias; a outra era um vermelho escuro, diferente da eosinofilia comum. O modelo do esfregaço variava bastante, ou seja: haviam esfregaços com muitas células "balões", outros com poucas células "balões".

Anderson et al. em 1979 relataram o caso de uma pa
ciente de 34 anos de idade que se queixava de intensas do
res abdominais, dispareunia e secreção vaginal. Ao exame
clínico apresentava intensas dores uterinas com resistên
cia abdominal, tendo sido medicada com analgésico e anties
pasmódico mas como não respondia à terapêutica . instalada
foi indicada histerectomia total abdominal. A peça operatô
ria foi submetida a exame histopatológico e o exame reve
lou um condiloma acuminado do tipo gigante localizado no
endocérvice uterino. Estes autores comentaram o fato desta
localização ser uma forma extremamente rara de uma doença
venérea muito comum.

Davies et al. em 1981 referiram um caso de uma pac
iente que apresentou carcinoma "in situ" no colo uterino e
que anteriormente havia apresentado lesão condilomatosa ao
exame histológico.

3º Capítulo: ASPECTOS ATUAIS DA CORRELAÇÃO CONDILOMA
E CÂNCER

Nos muitos avanços da história da medicina a descoberta de um fato antecedeu ao seu uso prático por vários anos e como exemplo poderemos citar a descoberta da penicilina por Fleming que ficou adormecida em laboratórios de pesquisa por cerca de 10 anos antes que uma nova era, a partir do seu significado, viesse a ser entendida.

A alta prevalência do câncer do colo uterino na mulher latina levou as autoridades médicas a considerá-lo como um problema de saúde pública e como não se conhecem a causa e os métodos de prevenção para esse tumor, a atitude médico-científica frente ao problema orientou-se no sentido de surpreendê-lo nas suas fases iniciais, quando o tumor é constituído por pequeno número de células e pode ser facilmente erradicado. Assim, o objetivo da prática médica atual é um só: o diagnóstico precoce da lesão (Medina et al., 1977).

Atualmente faz 56 anos desde que PAPANICOLAOU & Traut mostraram o encontro de células cancerosas em esfregaços vaginais humanos e somente a partir de 1948 houve uma aceitação da padronização deste método, passando, com isso, a salvar mais vidas humanas, tanto na área do pulmão, como do estômago, vias urinárias, mama e colo uterino (Soost & Baur, 1983).

Sabe-se que a forma inicial do câncer do colo uterino é pré-clínica, como tem comprovado as citologias rotineiras, assim sendo, porque não se procura tirar o máximo proveito deste estudo citológico visando todas as condições que alteram tanto o aspecto morfológico normal ?

O teste de PAPANICOLAOU oferece uma grande contribuição aos ginecologistas no diagnóstico dos cânceres endocer

vical e ectocervical, como também da vagina, pois uma vez encontradas células suspeitas a biópsia confirmará ou não a suspeita citológica e nesta "tomada" de material para a biópsia tem uma grande importância a técnica da colposcopia que nos orienta o local ideal (mais adequado) para se fazer a biópsia, diminuindo assim o número de erros de diagnóstico, pois a citologia mostra apenas que existem células alteradas mas não diz exatamente o local do órgão onde deve ser feita a biópsia. Estes dois exames (citologia e colposcopia) propiciaram o primeiro e único exemplo em cancerologia na espécie humana, em que a possibilidade de dominar a moléstia pela extinção de suas formas pré-neoplásicas, desde que todas as mulheres se submetessem rotineiramente aos exames adequados. O conhecimento das condições epidemiológicas, habitualmente encontradas em portadoras de determinados cânceres, permite incidir sobre a população feminina específica toda a atenção no que se refere à detecção de doenças pré-malignas ou incipientes. No que concerne ao carcinoma cêrvico-uterino, deve-se exigir exames rotineiros que permitam detecção precoce em mulher com vida sexual intensa e iniciada precocemente, promíscuas, com nível econômico e múltiparas. A caracterização de populações predisponentes facilitaria, portanto, a atuação dos órgãos competentes no controle da moléstia e propiciaria a especificação de certos exames para determinadas pacientes (Souen & Salvatore, 1981).

A origem do câncer continua a desafiar a argúcia dos cientistas, porém foi na ginecologia, através do carcinoma pré-invasivo do colo uterino e de suas lesões precursoras, as displasias, que se encontram possibilidades de se averiguar variadas condições que fazem eclodir a lesão displásica, reversível ou irreversível, progredindo, neste caso, para o carcinoma. Além disso, foi também na ginecologia,

que através dos estudos de endocrinologia menstrual e da ação dos hormônios ovarianos sobre a glândula mamária, que pontificaram os atuais conhecimentos sobre o carcinoma estrógeno-dependente modernamente bem melhor avaliado pelos estudos dos *receptores hormonais celulares*. Paralelamente, investigações semelhantes se desenvolveram em relação às lesões pré-malignas e carcinoma do endométrio (Souen & Salvatore, 1981).

Com o avanço da tecnologia de investigação científica, vários estudos observados em cancerologia experimental são analisados e extrapolados para a análise humana e os estudos epidemiológicos do câncer permitem hoje estipular os denominados *grupos de alto risco* conduzindo a condutas preventivas, diagnósticas e terapêuticas mais acertadas (Souen & Salvatore, 1981).

Ao pesquisarmos a lesão condilomatosa na literatura vimos que esta entidade patológica é considerada como uma possível lesão pré-cancerosa e assim sendo, resolvemos analisar este conceito e vendo que não existia na nomenclatura uma definição uniforme optamos por aquela apresentada por Souen & Salvatore (1981) que consideram como pré-câncer *qualquer condição que, se presente num organismo, con*dicionaria a possibilidade *significativamente maior de ocor*rência de moléstia cancerosa no futuro.

O colo uterino inflamado cronicamente, que está abrigando células pré-cancerosas pode ser aceito como um tipo de *tumor microscópico benigno* e este colo, via de regra, se torna enlarguecido e suas células epiteliais e estromais se encontram hipertrofiadas e aumentadas em número, fazendo-se necessário que estas pacientes sejam rigorosamente observadas e acompanhadas por um citologista a cada 2 ou 3 meses.

Existem provas consideráveis apresentadas que certos vírus isolados de uma variedade de mamíferos produzem tumores malignos geralmente em mamíferos de espécies diferentes (Koss, 1979). Tem havido também extensa experimentação para tornar, em cultura, células malignas através de vírus e estas tentativas têm sido bem sucedidas em inúmeras ocasiões e células injetadas em animais, transformaram-se e produziram tumores malignos (Koss, 1979).

Atualmente é aceito que condiloma acuminado é uma doença transmitida por contato venéreo (Meisels & Fortin, 1977; Meisels et al., 1981; Oriel, 1971; Purola & Savia, 1977). Existem numerosos relatos sugerindo que o carcinoma cervical humano também é uma doença transmitida primariamente por contato sexual (Josey et al., 1969; Kessler, 1976; Muñoz, 1976; Rotkin, 1973; Singer et al., 1976). Então a possibilidade que exista uma relação entre o condiloma genital e o carcinoma cervical uterino tem sido explorada por vários autores (Kovi et al., 1974; Meisels & Fortin, 1976; Oriel, 1971; Muñoz, 1971; Purola & Savia, 1977; zur Hausen, 1976 e 1977). Existe uma série de relatos epidemiológicos que sugerem uma transformação maligna de condilomas genitais (Dawson et al., 1965; Domaniewski & Gustowski, 1968; Friedberg & Serlin, 1963; Grussendorf & Gahlen, 1974; Grussendorf & Bär, 1977; Jagella & Stenger, 1974; Josey et al., 1976; Kovi, 1974; Woodruff & Peterson, 1958; Yare & Koyama, 1973).

Syrjänen (1981) estudando 226 mulheres com lesão displásica no colo cervical dividiu este grupo de estudo em duas séries de 113 mulheres cada, sendo uma série de pacientes com condiloma (série CO) e as outras 113 sem condiloma (série N-CO) e deste estudo tirou as seguintes conclusões:

1. O condiloma tipo plano ocorria mais frequentemente, compreendendo 69% de todas as lesões;
2. O condiloma tipo invertido foi menos frequente: 18,6% de ocorrência;
3. O condiloma tipo papilomatoso foi o mais raro: 12,4% de frequência de ocorrência;
4. No grupo de carcinoma invasivo a frequência de lesões condilomatosas foi relativamente baixa (30%), porém o autor se apoiou em outras observações que indicam que as partículas do vírus da verruga desaparecem das células epiteliais quando a lesão é transformada em carcinoma invasivo;
5. O tipo papilomatoso estava associado com displasia leve;
6. O tipo invertido foi frequentemente encontrado em displasia moderada e acentuada como também em casos de carcinoma "in situ";
7. O tipo condiloma plano foi encontrado em todos os tipos de displasia;
8. As mulheres com lesões condilomatosas eram significativamente mais jovens.

Por este trabalho conclui-se que estas pacientes portadoras de lesão condilomatosa no colo uterino poderiam ser enquadradas em "grupos de alto risco".

Purola & Savia (1977) relataram casos de displasia leve, moderada e acentuada apresentando alguns traços microscópicos de condiloma mas sem a formação papilomatosa (à histologia).

Leckie & Cotton (1977) descreveram um caso de uma paciente imunossuprimida que apresentou-se com *protuberâncias clínicas* na vulva e períneo e que posteriormente foi avaliada como portadora de carcinoma "in situ" na vulva e colo uterino.

Woodruff (1969) descreveu um caso em que a paciente apresentava neoplasia multifocal do aparelho genital inferior e apesar da possibilidade da infecção por papilloma-vírus não ter sido mencionada, a aparência colposcópica do colo uterino assemelhava-se às lesões condilomatosas atípicas achatadas (ou planas) e que demonstraram papilloma-vírus.

Orth (1983) fez uma revisão das papilomaviroses na *Unité des Papillomavirus - Institut Pasteur, Paris, France* tendo encontrado os seguintes resultados:

<u>TIPO DE HPV</u>	<u>LESÃO CLÍNICA</u>	<u>EFEITO CITOPÁTICO E PADRÃO HISTOLÓGICO</u>	<u>SUSPEITA ONCOGÊNICA</u>
1	verrugas plantar, doloridas, solitárias e profundas.	grânulos gigantes, semelhantes a ceratohialino endofíticos.	nenhuma
2	verrugas comuns: verrugas filiformes; verrugas planares mosaicos; verrugas plantares.	grânulos com composição semelhante ao composto ceratohialino, exofítico.	nenhuma
3,10	verrugas planas (especialmente em crianças) também em pacientes com epidermodisplasia verruciforme.	lesões planas: vacuolização perinuclear do citoplasma; ceratohialina e tonofilamentos empurrados para a periferia da célula.	O tipo 3 é relacionado com câncer de EV (epidermodisplasia verruciforme) e alguns cânceres genitais.

4	verrugas ceratôti- cas semelhantes a "pontilhado". com formato de abôda da, usualmente nas palmas das mãos.	citoplasma claro comprimindo o nú- cleo para a perí- feria (meia-lua)	nenhuma
5,8,9,12,14,15	lesões maculares em pacientes com EV ou recipientes alográficos renais (escamosos, verme- lhos ou semelhante a ptíriase-versico- lor); lesões pla- nas semelhantes a verrugas nas mãos.	citoplasma cora- do palidamente ; núcleo vacuoliza- do: grânulos de ceratohialino ar- redondados.	Genomas 5 e 8 encontrados na doença de Bowen e em câncer de células escamo- sas.
6	condilomas anogeni- tais; papilomas lá- ringeal.	fibropapilomas exofíticos, célu- las intermediári- as podendo apre- sentar binuclea- ção; halo perinu- clear.	Genoma 6 encon- trado em tumo- res Buschke-Lo- wenstein (condi- lomas gigantes)
7	verrugas das mãos de açougueiros.	verrucosas; os nú- cleos são locali- zados centralmen- te .	nenhuma
11	papilomas laringe- al; condilomas cer- vicais planos.	coilocitos; algu- mas células são binucleadas com halos perinuclea- res.	Genoma 11 vis- to em cânceres cervicais.
13	hiperplasia epite- lial focal da mú- cosa oral especi- almente ocorrendo frequentemente em esquimões da Groe- lândia e índios americanos.	núcleos mitôti- cos; células bi- nucleadas.	nenhuma

O papillomavírus humano tipo 6 é visto associado com papilomas da laringe (Monts et al., 1982) ocorrendo condilomas na pele genital e mucosa (Gissmann, 1982). Estes fibro

papillomas são transmitidos por contato venéreo (Orth, 1983). As lesões são exófiticas e, histologicamente consistem de pregueamentos (semelhantes a folhagens) dérmicos, cercados por epiderme ou mucosa e o interior deste epitélio contém partículas virais dispersas nos seus núcleos (Orth, 1983). Estas células são geralmente binucleadas e podem apresentar halos perinucleares (Orth, 1983). Em raras ocasiões os condilomas podem crescer rapidamente produzindo condilomas gigantes de Buschke-Löwenstein (Orth, 1983). O genoma 6 do papillomavirus humano tem sido encontrado nestes tumores (Gissman (a), 1982) como também papulosas bowenóides (Zachow, 1982).

O papillomavírus humano tipo 11 é associado com papiloma laringeal (Gissman (b), 1982) condilomas e lesões planas do colo uterino (Gissman, 1983). Observações epidemiológicas mostram que crianças com papilomas laringeal são frequentemente provenientes de mães infectadas com condilomas genitais do canal de parto (Orth, 1983).

Meisels (1981) mostrou uma ocorrência de 1% de condilomas no colo uterino diagnosticados pelo reconhecimento de *coilocitos* (células frequentemente binucleadas e com halo perinuclear) nos esfregaços cervicais ou através de exame colposcópico.

O papillomavírus humano tipo 11 tem sido visto em condilomas cervicais planos atípicos (zur Hausen, 1982; Gissmann, 1983).

Kaufman et al. (1983) chamaram a atenção para o fato de que a recente descoberta que o papilomavírus se encontra associado com muitas das anormalidades morfológicas do epitélio escamoso do cêrvix uterino (previamente classificadas como várias formas de neoplasia cervical intraepi

telial: displasia e carcinoma "in situ") tem criado muita confusão entre patologistas e ginecologistas e deram os seguintes avisos:

1. As lesões humanas associadas ao papilomavírus (atipia coilocitótica, atipia verrucosa, condilomas planos e invertidos, infecção papilomavírus subclínicas) são as anormalidades mais comuns do epitélio cervical em mulheres jovens mas podem ocorrer em qualquer idade;
2. Em uma proporção significativa de mulheres estas lesões demonstraram-se associadas com outras formas de neoplasia cervical intraepitelial e em algumas, com carcinoma invasivo;
3. No momento destas alterações não é possível se prever o futuro comportamento morfológico desta lesão.

Por estas razões, referidos autores opinam que estas lesões devem ser relatadas de acordo com o grau de anormalidade morfológica, dentro da rotina do sistema usual de relato usado para lesões epiteliais pré-cancerosas do cêrvix uterino, tais como: displasia e carcinoma "in situ". A presença do componente vírus associado deve ser mencionada como parte do diagnóstico microscópico mas não deve modificar o tratamento clínico destas lesões. Mulheres portadoras de lesões vírus devem receber a mesma avaliação clínica, colposcópica e "follow-up" administrados às mulheres com formas convencionais de neoplasia cervical intraepitelial até que mais dados sobre a história natural destas lesões sejam obtidos.

B I B L I O G R A F I A

ALMEIDA, A.M.C. O valor do diagnóstico nas neoplasias ma
lignas do aparelho genital feminino - considerações sobre
o confronto histológico de 7.726 diagnósticos. Rio de Ja
neiro, 1974. Tese - Faculdade de Medicina - Universidade
Federal do Rio de Jnaeiro.

ALMEIDA, J.D. et al. Characterization of the virus found
in human genital warts. Microbios., 3:225, 1969.

AYALA, M.J. Histologia, citologia e biologia da vagina.
In: _____ & Ortiz, F.N. Citopatologia ginecológica.
[São Paulo] Artes Médicas, 1978. Cap.2 p.15-22.

AYRE, J.E. Role of the halo cell in cervical cancerigene
sis - a virus manifestation in premalignancy ? Obstet.
Gynecol., 15:481, 1960.

BAUER, A.C. et al. Cytology of vaginal smears with tricho
monas. Obstet. Gynecol., 14:381, 1959.

BÄFVERSTEDT, B. Condylomata acuminata - Past and present.
Acta Derm. Venerol., 47:376, 1967-

BIBBO, M. & WIED, G.L. Identification of inflammatory reac
tions, tissue repair, viral infections and microbiolo
gic classifications in cytologic specimens of the female
reproductive tract.

BONILLA-MUSOLES, F. Métodos clásicos de exploración del
cuello uterino y sus resultados. In: _____. El cuello
uterino y sus enfermedades. Barcelona, Jims [1978] cap.5.
p.105-197.

CARVALHO, G. Citologia do Trato Genital Feminino. [São Paulo] Editora Manole, 1976. cap. VI, Cap. III.

CARVALHO, G. & CARVALHO, J.M. Estudo dos epitélios vaginal e cervical e das células deles esfoliadas. Suas relações e interpretações. In: _____. Citologia do trato genital feminino. 1ª reimp. rev. aum. [São Paulo] manole, 1978 . cap. 2 p. 23-61.

COLEMAN, D.V. et al. Human papovavirus in Papanicolaou smears of urinary sediment detected by transmission electron microscopy. J. Clin. Pathol., 30:1015, 1977.

DAWSON, D.F. et al. Giant condyloma and verrucous carcinoma of the genital area. J. Clin. Pathol., 79:225, 1965.

DE GIROLAMI. The so-called perinuclear halo. Obstet. Gynecol., 17:175, 1961.

DE NEEF, J.C. Historic background. In: _____. Diagnóstico citológico en ginecologia, Barcelona, Toray [1983] cap. 4 p. 22-45.

DELLA-TORRE, G. et al. Viral particles in cervical condylomatous lesions. Tumori, 64:549, 1978.

DOMANIEWSKI, L. & GUSTOWSKI, A. Planoepithelial, spinocellular cancer of the vulva originating from condyloma acuminata. Ginekol. Pol., 39:239, 1968.

DUNN, A.E.G. & OGILVIE, M.M. Intranuclear virus particles in human genital wart tissue: Observations on the ultrastructure of the epidermal layer. J. Ultrastruct. Res., 22:282, 1968.

EISINGER, M. et al. Propagation of human wart-virus in tissue culture. Nature., 256:432, 1975

FRIEDBERG, M.J. & SERLIN, O. Condyloma acuminatum: Its association with malignancy. Dis. Colon Rectum., 6:352, 1963.

GISSMANN, L. et al. Human papilloma viruses (HPV): Characterization four different isolates. Virology., 76:569, 1977.

GISSMANN, L. et al. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancer biopsies. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 80:560, 1980.

GISSMANN, L. & zur HAUSEN, H. Partial characterization of viral DNA from human genital warts (condylomata acuminata). Int. J. Cancer., 25:605, 1980.

GISSMANN et al.(a) Analysis of human genital warts (condyloma acuminata) and other genital tumors for human papillomavirus type 6 DNA. Int. J. Cancer., 29:143, 1982.

GISSMANN et al. (b) Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma. J. Virol., 44:393, 1982.

GONZALEZ-MERLO, J. Interrogatorio y exploración ginecológica; colposcopia, biopsia, citología esfoliativa. In: _____ . Ginecología. 3ª ed. Barcelona, Salvat [c1983] cap.5. p.65-92.

GRAHAM, S. et al. Genital cancer in wivers of penile cancer patients. Cancer, 44:1870, 1978.

GREENE, R.R. & PECKAHAM, B.H. Squamous papilomas of the cervix. Am. J. Obstet. Gynec., 67:883, 1954.

GRUSSENDORF, E.J. & GAHLEN, W. Norbus Bowen bei condylomata acuminata. Hautarzt., 25:443, 1974.

GRUSSENDORF, E.I. & BÄR, T. Condyloma acuminata associated with morbus-Bowen (carcinoma "in situ"). A light and electron micorscopic study. Dermatologica, 155:50, 1977.

HEINE, H. et al. Virusacanthome und besondere formen von keratinosamen - "Membrane coating grannles". Dermatol. Res., 263:83, 1978.

JAGELLA, H.P. & STENGER, H.E. Zur dignitat der condyloma acuminata. Klinishche, histopathologishe und cytophotometrishe befune. Arch. Gynak., 216:119, 1974.

JOSEY, W.E. et al. Viral and virus-like infections of the female genital tract. Clin. Obstet. Gynecol., 12:161, 1969.

JOSEY, W.E. et al. Viruses and cancer of the lower genital tract. Cancer, 38:526, 1976.

KAUFMANN, J. et al. Die epidermodysplasia verruciformis lewandowsky - Lutz in licht und elektronenoptischen vergleich mit den übrigen-papovavirus-akanthomen. Arch. Dermatol., 261:39, 1978.

KEAN, B.H. & DAY, E. Trichomonas vaginalis infections: an evaluation of three diagnostic technique with data on incidence. Am. J. Obstet. Gynec., 68:1510, 1954.

KESSLER, I.I. Human cervical cancer as a venereal disease. Cancer, 36:792, 1976.

KOVI, J. et al. Malignant transformation do condyloma acuminatum. A light and ultrastructural study. Am. J. Clin. Pathol., 61:702, 1974.

LANCASTER, W. & MENKE, W. Persistence of viral DNA in human cell - cultures infected with papilloma virus. Nature, 256:434, 1975.

LAVERTY, C. Noncondylomatous wart virus infection of the cervix: cytologic, histologic and electronmicroscopic features. Obstet. Gynecol. Surv., 54:820, 1979.

LIMBURG, H. Tumoren der vagina und vulva. In: Käser, O. et al. Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart, Thieme, 1972.

LLUSIÁ, J.B. & NUNEZ, J.A.C. Tratado de Ginecologia: fisiologia humana. 9ª ed. Madrid, Editorial Científico-Médica, 1970.

MASSIN, F. & MASSIN, M. Lipid pattern in cervical and vaginal cells under hormonal stimulus. Acta Cytol., 8:263, 1964.

MEISELS & FORTIN, R. Condilomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic Patterns. Acta Cytol., 20:505, 1976.

MEISELS, A. et al. Condilomatous lesions of the cervix II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. Acta Cytol., 21:379, 1977.

MEISELS, A. et al. Human papiloma virus infection of the cervix. The atypical condiloma. Acta Cytol., 25:7, 1981.

MOUNTS, P. et al. Viral etiology and adult onset squamous papilloma of the larynx. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 79:5425, 1982.

MUÑOZ, N. Model systems for cervical cancer. Cancer Res., 36:792, 1976.

NASEMANN, T. & SCHAEGER, G. Electron microscopic examination of condylomata acuminata. J. Clin. Pathol., 3:147, 1976.

ORIEL, J.D. & ALMEIDA, J.D. Demonstration of virus particles in human genital warts. Br. J. Vener. Dis., 46:37, 1970.

ORIEL, J.D. Natural history of genital warts. Br. J. Vener. Dis., 47:1, 1971.

ORIEL, J.D. Genital warts. Sex. Transm. Dis., 4:153, 1977.

ORTH, G. The human papillomaviruses. A review. Arch. Dermatol., 119:631, 1983.

PETTERS, H. Cytologic smears from the mouth cellular changes in disease and after radiation. Am. J. Clin. Pathol., 29:219, 1958.

PUROLA, E. & SAVIA, E. Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. Acta Cytol., 21:26, 1977.

RAFFERTY, A. & PAYNE, W.S. Condylomata acuminata of the cervix. Obstet. Gynecol., 4:581, 1954.

ROTKIN, I.D. A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. Cancer Res., 33:1353, 1973.

ROWSON, K.E.K. & MAHY, B.W.J. Human papova (wart) virus. Bact. Rev., 31:110, 1967.

RUITER, M. & von MÜLLER, P. The association of virus particles with malignant changes in the skin in a case of epidermodysplasia verruciformis. Invest. Dermatol., 47:247, 1966.

SAGIROGLU, N. Progression and regression studies of pre cancer - anaplastic or dysplastic cells and the halo test. Am. J. Obstet. Gynecol., 15: , 1963.

SOOST, H.J. & BAUR, S. Resumen histórico. In: _____ . Diagnóstico Citológico en Ginecología. Barcelona, Toray [1983] cap.1. p.1-3.

SOOST, H.J. & BAUR, S. Células que se encuentran en los frotis vaginalis y cervicales normales. In: _____ . Diagnostico Citológico en Ginecología. Barcelona, Toray [1983] cap.4. p.22-45.

SOUEN, J.S. & SALVATORE, C.A. A etiopatogenia das lesões pré-cancerosas. A evolução das lesões prévias até o câncer. Multicentricidade e multiplicidade em oncologia. In: _____ . Pré-câncer em Ginecologia. [São Paulo] Manole, 1981. cap.4. p.17-69.

STAQUET, M.S. et al Characterization of human papilloma-virus (HPV) present in genital warts. Arch. Dermatol. Res., 261: 77, 1978.

STUMPF, P.G. Increasing occurrence of condylomata acuminata in premenarchal children. Obstet. Gynecol., 56:

SYRJÄNEN, K.J. Condylomatous lesions in dysplastic and neoplastic epithelium of the uterine cervix. Obstet. Gynecol., 150,372, 1980.

SYRJÄNEN, K.J. Condylomatous lesions associated with precancerous changes and carcinomas of the uterine cervix. Neoplasma., 28:497, 1981.

TAKAHASHI, M. Aparelho genital feminino. In: _____ . Atlas colorido de citologia do câncer. 2ª ed. São Paulo, Manole, 1982. 9.161-242.

YARE, Y. & KOYAMA, H. Virus and carcinogenesis in epidermodysplasia verruciformis. Gann., 64:167, 1973.

ZACHOW, K.R. et al. Detection of human papillomavirus DNA in anogenital neoplasms. Nature., 300,771, 1982.

zur HAUSEN, H. Condyloma acuminata and human genital cancer. Cancer Res., 36:794, 1976.

zur HAUSEN, H. Human papilloma viruses and their possible role in squamous cell carcinomas. Curr. Top. Microbiol. Immunol., 78:1, 1977.

zur Hausen, H. Human genital cancer: Synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? Lancet., 2:1370, 1982.

Normas seguidas para referir a bibliografia:

Associação Brasileira de Normas Técnicas. Referências Bibliográficas. Primeiro projeto de revisão da NB-66/1970. Rio de Janeiro, 1977.

ECO, H. Como se faz uma tese em Ciências Humanas. Lisboa, Presença, 1984.

REY, L. Como redigir trabalhos científicos. São Paulo, Edgar Blücher, 1978.