

**UNIVERSIDADE PAULISTA  
CENTRO DE CONSULTORIA EDUCACIONAL**

**VALESCA PEREIRA SANTOS BRITO**

**ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS E HISTOMORFOLÓGICOS DAS  
LESÕES INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO GRAU (LSIL) E  
DAS LESÕES INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRAU (HSIL)**

RECIFE  
2011

**VALESCA PEREIRA SANTOS BRITO**

**ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS E HISTOMORFOLÓGICOS DAS  
LESÕES INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO GRAU (LSIL) E  
DAS LESÕES INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRAU (HSIL)**

Monografia apresentada à Universidade Paulista e Centro de Consultoria Educacional, com exigência do Curso de Pós-graduação “Lato Sensu” em Citologia Clínica.

Orientador: M Sc. Gustavo Santiago Dimech

RECIFE  
2011

**VALESCA PEREIRA SANTOS BRITO**

**ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS E HISTOMORFOLÓGICOS DAS  
LESÕES INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO GRAU (LSIL) E  
DAS LESÕES INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRAU (HSIL)**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Citologia Clínica.

Recife, 31 de Janeiro de 2011.

**EXAMINADOR:**

Nome: \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

**PARECER FINAL:**

---

---

---

---

## **DEDICATÓRIA**

Ao meu marido Humberto Arruda, eterno companheiro, pela motivação e amor que ao longo do trajeto da vida, faz a inspiração do meu viver.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais pela formação moral, carinho e confiança creditados em mim.

Aos meus filhos, razão verdadeira do significado de ser MÃE.

À minha família pela constante presença.

À minha amiga Joelma Sousa pelo apoio de todas as horas.

As minhas amigas Camila e Viviane, que nas dificuldades e alegrias, mostraram que carinho e confiança são fundamentais na vida, e a amizade é eterna.

Aos amigos da Pós-Graduação que nunca irei esquecer.

Aos professores da Pós-Graduação pelos ensinamentos.

Ao Professor Gustavo Dimech pela orientação do trabalho.

A Diretoria e administração do CCE.

“Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Não importam quais sejam os obstáculos e as dificuldades. Se estamos possuído de uma inabalável determinação, conseguiremos superá-lo. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho.”

**Dalai Lama**

## RESUMO

As lesões Intra-epiteliais escamosas são alterações caracterizadas por atipias celulares do colo uterino, que de acordo com o processo evolutivo, classificam-se, segundo o sistema de Bethesda, em lesões intra-epitelial escamosa de Baixo Grau (LSIL) e lesões Intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL). O epitélio da região cervical apresenta predisposições a estas lesões face a um desvio de diferenciação celular denominado metaplasia que em consequência de processos infecciosos, traumatismos e outros pode haver a substituição de um epitélio por outro. A associação do HPV as lesões é cada vez mais necessária para o aparecimento das neoplasias cervicais e uma boa parte regride espontaneamente. O objetivo desse estudo foi descrever e comparar as lesões intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e lesões intra-epitelial de alto grau (HSIL), enfatizando suas nomenclaturas, classificações citomorfológicas e histomorfológicas e métodos diagnósticos, por meio de um levantamento bibliográfico através de livros e sites como Pubmed, HighWire, Scielo, WHO.

**Palavras – chaves:** LSIL, HSIL, NIC 1, NIC 2 e NIC 3

## ABSTRACT

The lesions are squamous intra-epithelial changes characterized by atypical cells of the cervix, which according to the evolutionary process, are classified according to the Bethesda system in squamous intraepithelial lesions of low-grade (LSIL) lesions and high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). The epithelium of the cervical region presents predispositions to these injuries compared with a deviation of cell differentiation called metaplasia that in consequence of infectious diseases, injuries and others may be the replacement of an epithelium on the other. The association of HPV lesions is increasingly necessary for the onset of cervical cancers and a good part regresses spontaneously. The aim of this study was to describe and compare the squamous intraepithelial lesions of low grade (LSIL) squamous intraepithelial lesions and high grade (HSIL), emphasizing their nomenclatures, classifications and histomorphological and cytomorphological diagnostic methods, through a literature through books and websites such as PubMed, HighWire, Scielo WHO.

**Key - words:** LSIL, HSIL, NIC 1, NIC 2 and NIC 3

# SÚMARIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>1 LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA</b> .....	12
1.1 LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO GRAU (LSIL) .....	13
1.1.1 ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS .....	14
1.1.2 ASPECTOS HISTOMORFOLÓGICOS .....	15
1.2 LESÃO INTA-EPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRAU (HSIL) .....	16
1.2.1 ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS .....	17
1.2.2 ASPECTOS HISTOMORFOLÓGICOS .....	19
1.3 LSIL X HSIL .....	20
<b>2 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO</b> .....	22
2.1 CITOLOGIA .....	23
2.2 COLPOSCOPIA .....	23
2.3 HISTOLOGIA .....	25
2.4 BIOLOGIA MOLECULAR .....	25
<b>3 CONCLUSÃO</b> .....	29
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	30

## INTRODUÇÃO

O trato genital feminino é composto de diversos tipos de epitélio que tem como propósito inicial proteger a cérvix e vagina de ataques físicos, químicos e microbiológicos. (Averette 1970, Bulten 2000b, Mittal 1999a, Payne 1996).

A membrana da mucosa que normalmente cobre a vagina e a porção da cérvix uterina vaginal é o epitélio escamoso estratificado não queratinizado, este epitélio pode ser conceitualmente dividido em quatro camadas de células que corresponde à nomenclatura citológica de célula basal, parabasal, intermediária e superficial. Esta nomenclatura usada largamente foi recomendada em 1958, pela Academia Internacional de Citologia baseada na pesquisa de opinião de profissionais experientes. (IAC, 1958a,b)

As células basais são pequenas e indiferenciadas e medem 10 µm a 12 µm de diâmetro (Carmichael, 1939). As células Parabasais medem entre 15 µm e 30 µm, o núcleo é vesicular com a cromatina finamente granular ocupando quase todo o citoplasma que é cianofílico. As células intermediárias tem entre 35 µm e 50 µm e são menores que a superficiais e maiores que as parabasais. O núcleo é redondo ou oval, do tamanho aproximado de uma hemácia, membrana nuclear lisa (GUPTA, 2000, KANEKO, 1998, PAYANDEH 2003, TAHLAN 2001), cromatina fina e uniforme, citoplasma poligonal e cianofílico, raras vezes eosinofílico. As células superficiais são as células mais diferenciadas do epitélio escamoso não queratinizado. Seu diâmetro é de 45 µm a 50 µm, seu núcleo é pequeno e picnótico (WIED, 1955a), e seu citoplasma possui coloração mais eosinofílica do que acidofílica.

Um dos exames mais apropriados para detectar lesões pré-cancerosas e cancerosas na cérvix é a citologia cérvico-uterina, que pode prevenir um câncer invasivo muitos anos antes através da identificação de lesões precursoras. (LEROY, BOMAN, 2003). Atualmente o surgimento do câncer do colo do útero está associado à infecção por um dos 15 tipos oncogênicos do HPV.

Outros fatores de risco são o tabagismo, a baixa ingestão de vitaminas, a multiplicidade de parceiros sexuais, a iniciação sexual precoce e o uso de contraceptivos orais. (INCA, 2011)

Inicialmente nos programas de detecção do câncer cervical, quase todas as lesões pré-cancerosas que se submetiam a biópsia eram classificadas como carcinomas *in situ* e as pacientes histerectomizadas. Com isso houve a necessidade

do desenvolvimento de novos esquemas de classificação e terapias.(KOSS; GOMPEL, 2006)

O conceito das lesões precursoras da neoplasia do colo uterino remonta ao fim do século XIX, quando algumas áreas de alterações epiteliais atípicas não invasivas foram achadas em amostras teciduais adjacente às neoplasias invasivas (WILLIAM, 1888). A terminologia *Carcinoma in situ* (CIS) foi iniciada em 1932 para indicar as lesões em que as células carcinomatosas indiferenciadas cobriam toda a espessura total do epitélio, sem haver o rompimento da membrana basal (BRODERS, 1932). Em 1943 Papanicolaou dividiu em 5 Classes: classe I ausência de células atípicas ou normais; classe II Citologia atípica sem evidência de anormalidade; classe III citologia sugestiva mas não conclusiva de malignidade; classe IV citologia sugestiva de malignidade e classe V citologia conclusiva de malignidade. Em 1950 foi introduzido o termo displasia dividida em três grupos - leve, moderada e grave, para denominar a atipia epitelial cervical entre o epitélio normal e o CIS (REAGAN et al., 1953). Em 1968 foi introduzido o termo neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) para indicar uma vasta gama de atipia celular limitada ao epitélio. A NIC foi dividida em graus 1,2,3 (RICHART, 1968) A NIC 1 correspondia à displasia leve, NIC 2 displasia moderada, e NIC 3 displasia grave e ao CIS. O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos em 1988 realizou um Simpósio para propor um novo esquema de registro dos resultados da citologia cervical (RELATÓRIO DO SIMPÓSIO DE NIC, 1989; SOLOMON, 1989; KURMAN et al., 1991). As recomendações desse simpósio e a revisão posterior em um segundo simpósio realizado em 1991 ficaram conhecidas como Sistema Bethesda (TBS) (RELATÓRIO SIMPÓSIO de NIC 2, 1992). Em 2001 foi convocado pelo Instituto Nacional do Câncer, EUA, um simpósio para revisão e reavaliação do Sistema Bethesda, co-patrociando por 44 sociedades profissionais representativa de mais de 20 países, usado atualmente.(SOLOMON et al., 2002)

Sendo assim, o presente trabalho visa descrever e comparar as lesões intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e lesões intra-epitelial de alto grau (HSIL), enfatizando suas nomenclaturas, classificações citomorfológicas e histomorfologicas e métodos diagnósticos.

## 1 LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA

A lesão intra-epitelial escamosa compreende o espectro de anormalidades não invasivas, cervicais, escamosas, epiteliais associadas ao papilomavírus humano (HPV), variando desde alterações celulares associadas a uma infecção transitória do HPV até alterações celulares anormais sendo precursores de alto grau para um câncer escamoso invasivo. No sistema de Bethesda essa divisão abrange as categorias de: Lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL) e Lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL). As lesões de baixo grau compreendem efeito citopático do HPV (coilocitose), displasia leve e Neoplasia intra-epitelial cervical (NIC 1) e as lesões de alto grau abrangem displasia moderada, grave, NIC 2, 3 e carcinoma *in situ*. (SOLOMON; NAYAR, 2005)

A redução no número de categorias das alterações provocadas pelas lesões neoplásicas da cérvix, corresponde as experiências progressas, que definiam ser impossível atingir uma unanimidade na avaliação das amostras citológicas ou histológicas de lesões neoplásicas da cérvix, conforme quadro 1. ( KOSS; GOMPEL, 2006)

Tabela 1: Classificação dos diferentes sistemas de classificação de anormalidades escamosa da citologia cervical

<i>Papanicolaou</i>	<i>Displasia (Reagan)</i>	<i>NIC (Richart)</i>	<i>Bethesda</i>
<b>Classe I</b>			<b>Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade</b>
<b>Classe II</b>	Displasia Leve	NIC 1	Atipia em células escamosas Lesão Intra-epitelial de baixo grau (LSIL)
<b>Classe III</b>	Displasia Moderada	NIC 2	Lesão Intra-epitelial de Alto grau (HSIL)
	Displasia Severa	NIC 3	Lesão Intra-epitelial de Alto grau (HSIL)
<b>Classe IV</b>	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC 3	Lesão Intra-epitelial de Alto grau (HSIL)
<b>Classe V</b>	Carcinoma	Carcinoma	Carcinoma

Fonte: Bibbo, Wilbur, 2008

## 1.1 LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO GRAU (LSIL)

A origem da maior parte dessas lesões se dá no epitélio escamoso maduro da cérvix, e devido a sua localização estar exposta ao meio externo explica-se à elevada taxa de regressão espontânea dessas lesões. ( KOSS; GOMPEL, 2006)

A lesão de baixo grau é considerada de baixo risco e encontrada em aproximadamente 2% de todas as amostras. É causada por um grande número de diferentes tipos de HPV de baixo e alto risco. Muitas lesões de baixo grau regredem espontaneamente, mas algumas persistem por um tempo prolongado e aproximadamente 21% progredem para lesão de alto grau segundo tabela 2. (CIBAS, DUCATMAN, 2009)

Tabela 2: Historia Natural da Lesão intra-epitelial escamosa cervical

<b>Anomalia citológica de base</b>	<b>Regressão ao normal aos 24 meses</b>	<b>Progressão para HSIL aos 24 meses</b>	<b>Progressão à neoplasia invasiva aos 24 meses</b>
<b>ASCUS</b>	68,2%	7,1%	0,3%
<b>LSIL</b>	47,4%	20,8%	0,2%
<b>HSIL</b>	35,0%	23,4% (persistência)	1,4%

Fonte: CIBAS, DUCATMAN, 2009

Os critérios morfológicos para diferenciação da colicitose de uma displasia leve ou NIC 1 mudam de acordo com os pesquisadores e não têm significado clínico. Ambas as lesões tem em comum, tipos de HPV similares, sendo o comportamento biológico e tratamento clínico iguais, dando assim uma denominação comum de LSIL. (KADISH, et al,1986; WILLET et al, 1989; WRIGHT et al, 2002)

### 1.1.1 ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS

Os aspectos citomorfológicos correspondem a células isoladas ou em grupos; células com citoplasma maduro (Células intermediárias ou superficiais); Aumento da relação núcleo citoplasma, pelo menos três vezes da área do núcleo de uma célula intermediária normal; Binucleação ou multinucleação; Variação no grau de hiper cromasia nuclear podem ser observados por variantes no tamanho, número e formato, segundo figura 1. (SOLOMON; NAYAR, 2005)

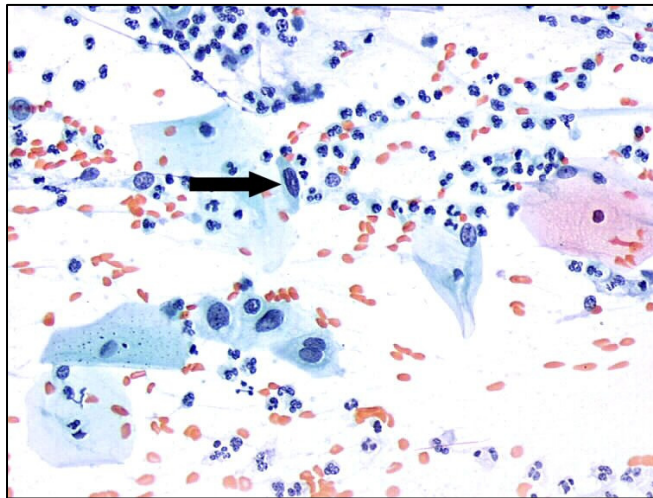


Figura 1: Lesão Intra-epitelial Escamosa de Baixo Grau  
A seta representa uma núcleo hiper cromático.  
Fonte: WHO, 2011

Há predominância de células escamosas discarióticas com núcleos aumentados e hiper cromáticos. Distribuição da cromatina nos núcleos pode ser homogênea ou grosseiramente granular, membrana nuclear irregular ou sulcada. O citoplasma costuma ser transparente e cianofílico ou anfófilico. A coilocitose comumente encontrada nessas lesões de baixo grau são consideradas patognomônicas da infecção pelo HPV conforme figura 2. (KOSS; GOMPEL, 2006)

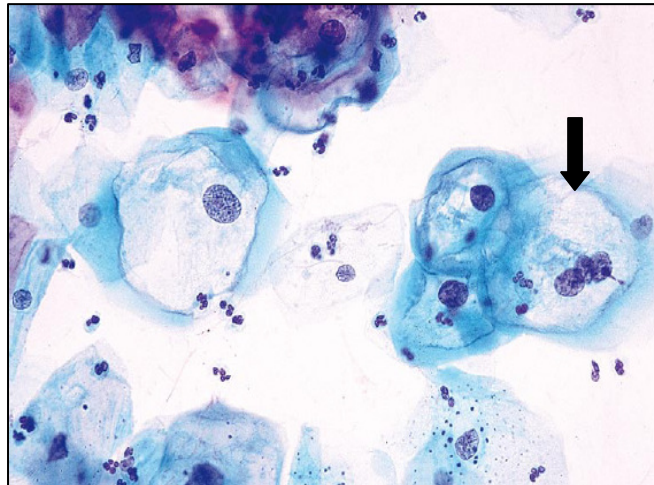


Figura 2: LSIL. Coilocitos Clássicos. A seta representa um coilocito  
 Fonte: CIBAS, DUCATMAN, 2009

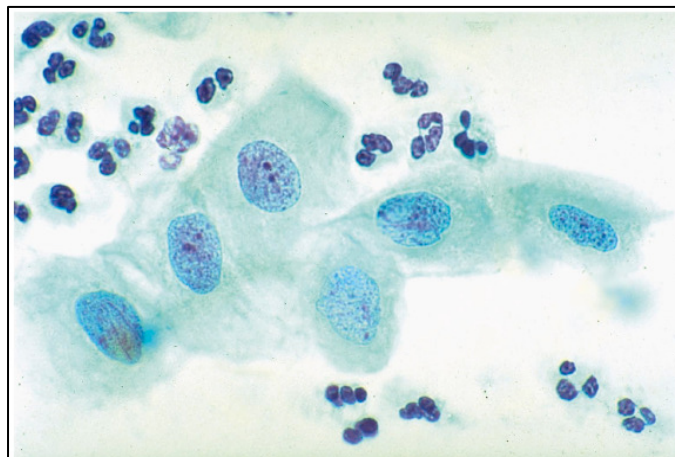


Figura 3: LSIL.  
 Fonte: Bibbo, Wilbur, 2008

### 1.1.2 ASPECTOS HISTOMORFOLÓGICOS

Na NIC 1 existe camada de células basais bem definidas; diferenciação escamosa para superfície; estratificação horizontal; mitoses e figuras mitóticas acima da lamina basal. (DeMay, R. M, 2005)

Existe boa maturação com anomalias nucleares mínimas e poucas figuras de mitose segundo figura 4. Células indiferenciadas ficam limitadas às camadas mais profundas (terço inferior) do epitélio. Nessas lesões é comum observar (coilocitos) alterações citopáticas devidas à infecção pelo HPV na espessura total do epitélio como mostra a figura 5.

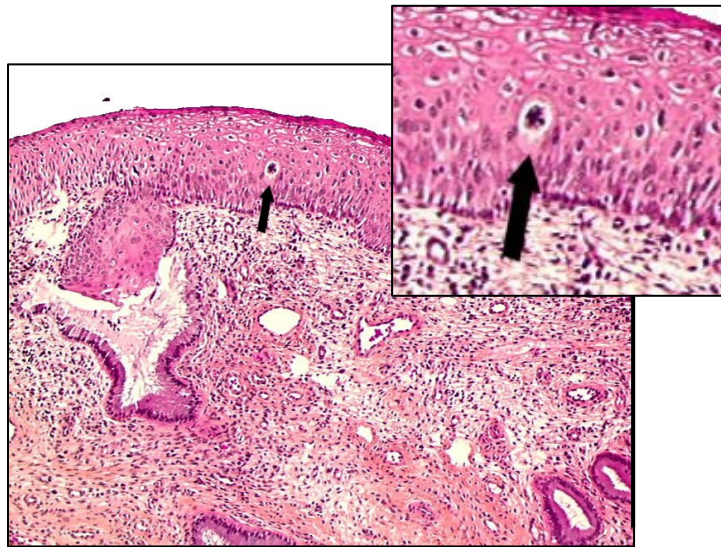


Figura 4: NIC 1, Histologia com detalhe de mitose  
Fonte: WHO,2011.

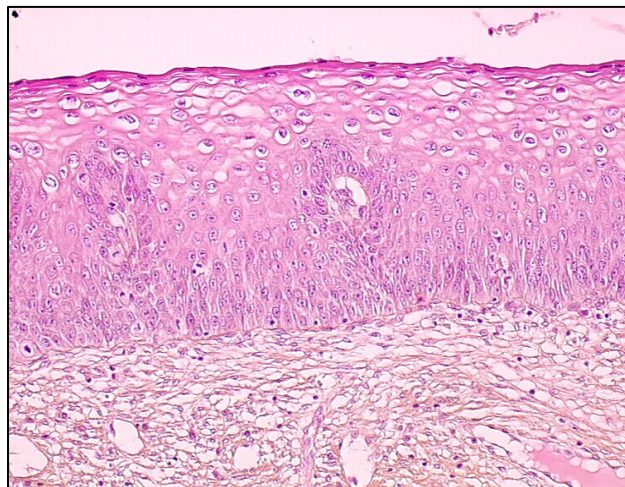


Figura 5: NIC 1, Histologia mostrando coilócitos.  
A seta mostra um coilócito  
Fonte: WHO, 2011.

## 1.2 LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRAU (HSIL)

As lesões intra-epiteliais escamosa de alto grau mostram uma grande reestruturação do epitélio, que podem variar nas características citoplasmáticas, tamanhos celulares e graus de alteração do núcleo, podendo variar nas características citoplasmáticas, tamanhos celulares e alterações nucleares.(KOSS; GOMPEL, 2006).

As lesões de baixo grau (NIC 1) é transitória e a maior parte regride ao normal em curtos período, enquanto a lesão de alto grau (NIC II e NIC III) tem probabilidade muito maior de progredir para uma neoplasia invasiva, embora algumas também possam regredir ou persistir, conforme o quadro abaixo. (WHO, 2011)

Tabela 3: Probabilidades de regressão, persistência e progressão da NIC

<b><i>Categoria da NIC</i></b>	<b><i>Regressão</i></b>	<b><i>Persistência</i></b>	<b><i>Progressão à NIC 3</i></b>	<b><i>Progressão à neoplasia invasiva</i></b>
<b><i>NIC 1</i></b>	57%	32%	11%	1%
<b><i>NIC2</i></b>	43%	35%	22%	1,5%
<b><i>NIC3</i></b>	32%	56%	—	12%

Fonte: WHO, 2011.

### 1.2.1 ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS

As alterações citológicas afetam células menores e menos maduras do que as células da LSIL; as células ocorrem isoladas, em grupos ou em agregados tipo sincicial.

O tamanho celular global varia desde de células similares no tamanho às observadas na LSIL até células do tipo basal bem pequenas; a hipercromasia do núcleo é acompanhada por variações no tamanho e forma nuclear; O grau de aumento do nuclear é mais variável do que na LSIL, mas a área do citoplasma está diminuída levando ao aumento acentuado da proporção núcleo/citoplasma; a cromatina pode ser fina ou grosseiramente granular e com distribuição regular; o contorno da membrana nuclear é bastante irregular e freqüentemente mostra entalhes proeminentes ou sulcos conforme figura 6 e 7; os nucléolos estão geralmente ausentes, mas podem ocasionalmente ser vistos (SOLOMON; NAYAR, 2005).

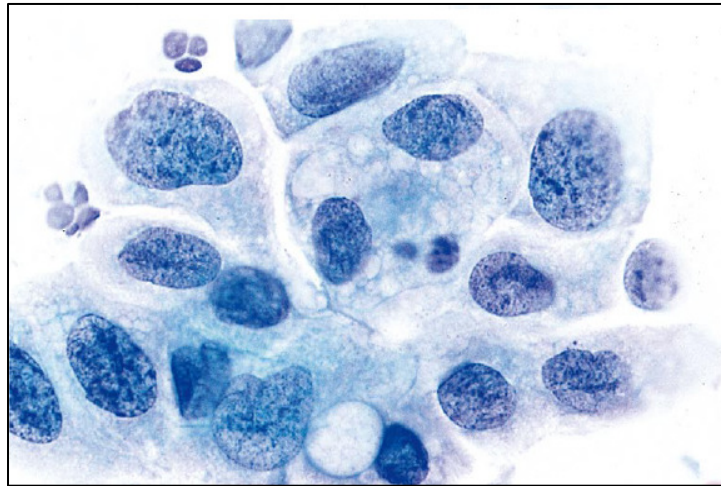


Figura 6: Lesão Intra-epitelial Escamosa de alto grau  
Fonte: CIBAS, DUCATMAN, 2009

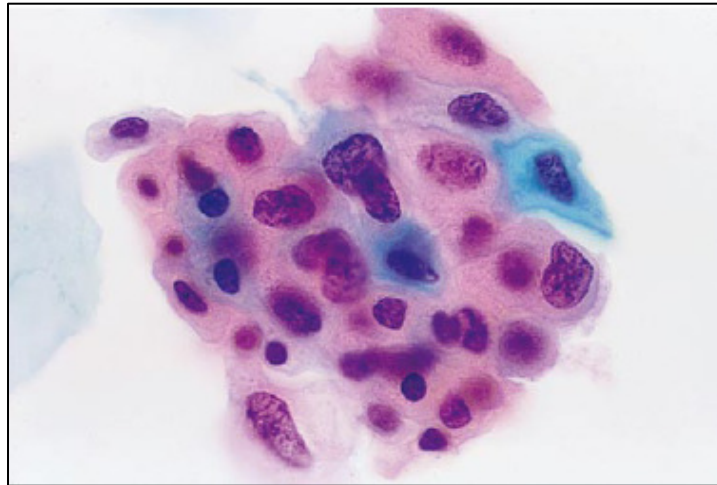


Figura 7: Lesão Intra-epitelial Escamosa de alto grau  
Fonte: CIBAS, DUCATMAN, 2009

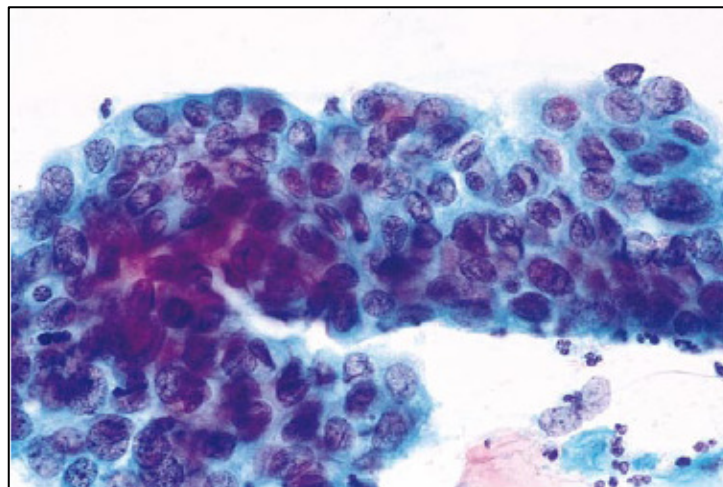


Figura 8: Lesão Intra-epitelial Escamosa de alto grau  
Fonte: CIBAS, DUCATMAN, 2009

### 1.2.2 ASPECTOS HISTOMORFOLÓGICOS

A NIC 2 é caracterizada por alterações celulares displásicas, principalmente restritas à metade inferior ou os dois terços inferiores do epitélio, com anomalias nucleares mais acentuadas que na NIC 1 e a arquitetura do epitélio mostra-se desorganizada como mostra figura 9. Figuras de mitose são vistas em toda a metade inferior do epitélio. A presença de coilócitos é comum na NIC 2 conforme figura 10 (WHO, 2011)

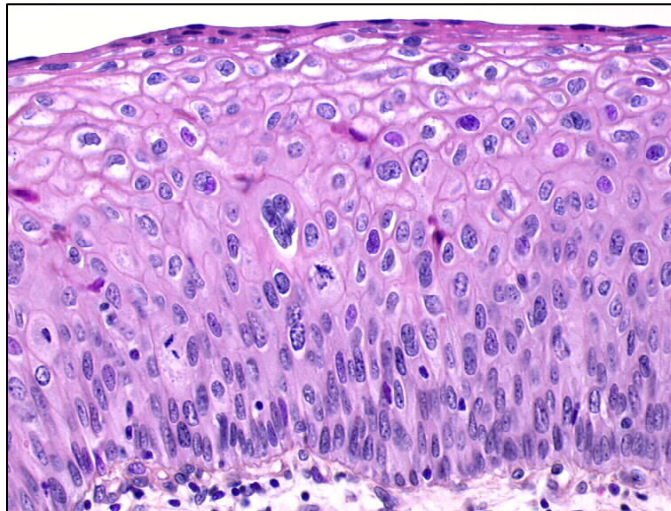


Figura 9: NIC 2, arquitetura desorganizada do epitélio.  
Fonte: WHO, 2011.

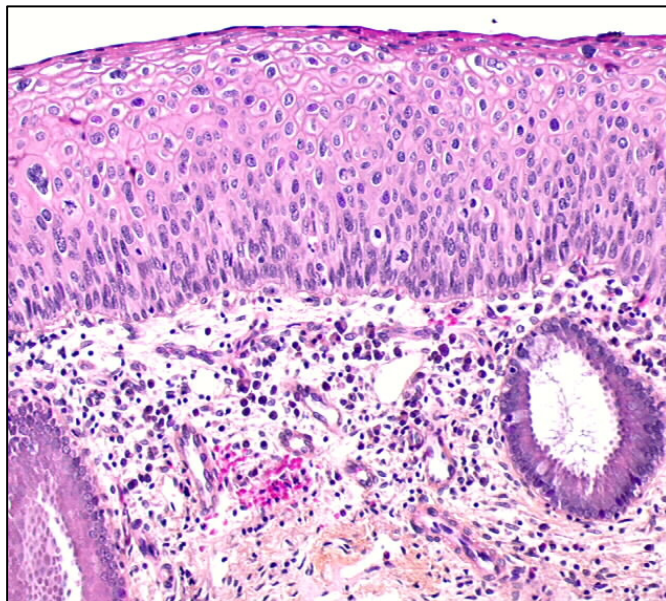


Figura 10: NIC 2, com detalhes de coilocitose  
Fonte: WHO, 2011.

Na NIC 3, diferenciação e estratificação podem estar totalmente ausentes ou estarem presentes somente no quarto superficial do epitélio com numerosas figuras de mitose (figura 11). Anomalias nucleares estendem-se em toda a espessura do epitélio. As muitas figuras de mitose têm formas anormais.

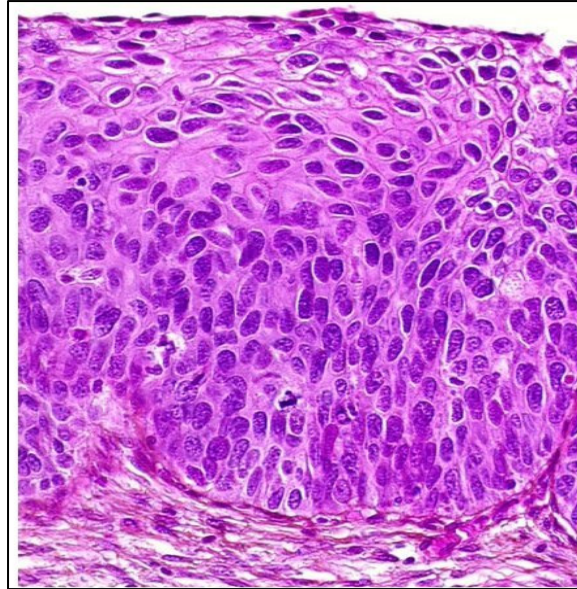


Figura 11: NIC 3, Histologia com detalhe de mitose.  
Fonte: WHO, 2011.

### 1.3 LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO GRAU (LSIL) E LESÃO INTRA-EPITELIAL DE ALTO GRAU (HSIL)

A tabela mostra um resumo com as principais características citológicas contidas na lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e na lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL).

Tabela 4 : Resumo dos principais achados citológicos no diagnóstico de LSIL e HSIL

<b>Anomalias citológicas</b>	<b>LSIL</b>	<b>HSIL</b>
<b>Núcleo</b>	Aumentado	Muito aumentado
<b>Cromatina Nuclear</b>	Granular ou opaca(Coilócitos)	Grosseiramente granular
<b>Membrana Nuclear</b>	Pode ser irregular	Espessa e geralmente irregular

Tabela 4 : Resumo dos principais achados citológicos no diagnóstico de LSIL e HSIL “continuação”

	Raras em esfregaços	Comum em esfregaços
<b>Mitoses</b>		
<b>Relação Núcleo/Citoplasma</b>	Moderadamente aumentada	Acentuadamente aumentada
<b>Citoplasma</b>	Praticamente normal (células discarióticas) Zonas perinucleares claras (coilócitos)	Muito alterado; queratinizado e de formato bizarro (lesão queratinizante); escasso em outras lesões.
<b>Coilócitos</b>	Geralmente presentes	Podem estar presentes em lesões queratinizantes

Fonte: KOSS, GOMPEL, 2006.

## 2 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Há vários métodos para rastreamento do câncer cervical e da infecção pelo HPV. Na prática clínica, são empregados exames citológicos, colposcopia e biópsia cervical. Infecção subclínica pode ser detectada pela colposcopia. Contudo, esses métodos apenas sugerem a existência de infecção pelo HPV, correspondente ao seu efeito citopático (NAMKOONG, 1995). A correlação entre o aspecto colposcópico das lesões, os aspectos citológicos e histológicos e o auxílio da biologia molecular são ainda, a base diagnóstica das lesões de colo uterino, conforme figura 12. Cada método usado tem suas vantagens e as suas limitações. A colposcopia tem suas limitações no uso para canal cervical ou região endocervical devido à visualização ser difícil enquanto que a citologia tem uma grande importância pela amostragem celular que pode ser na ectocérvice e endocérvice.

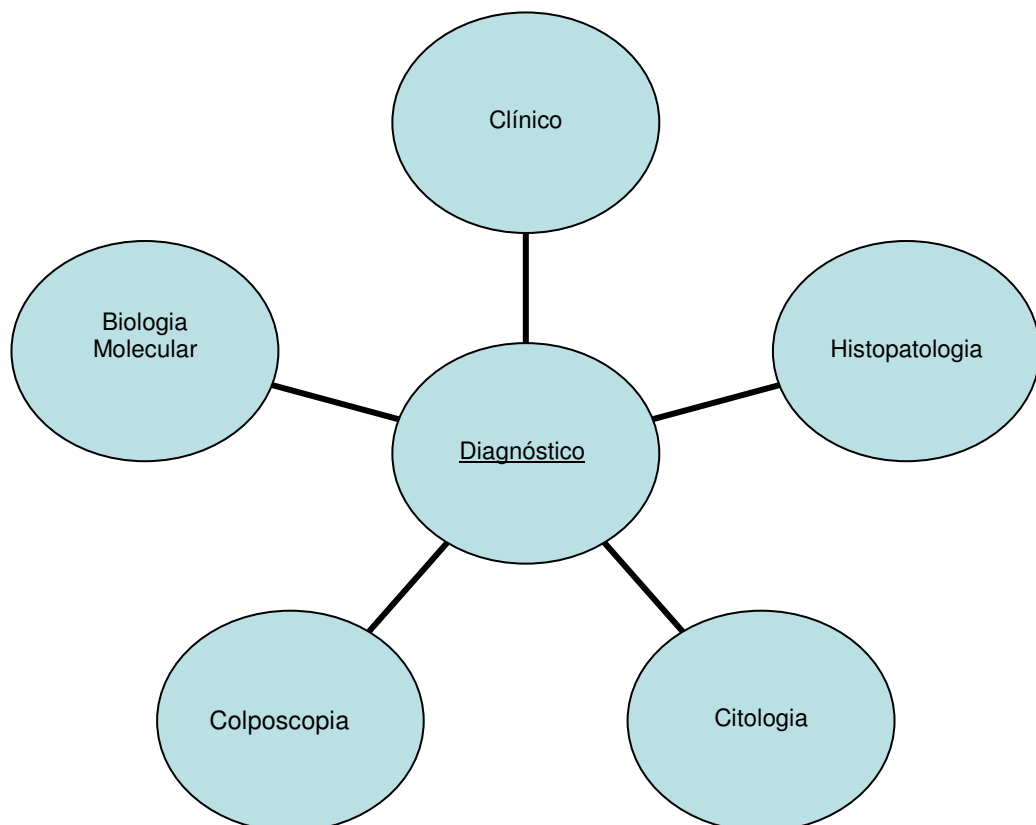


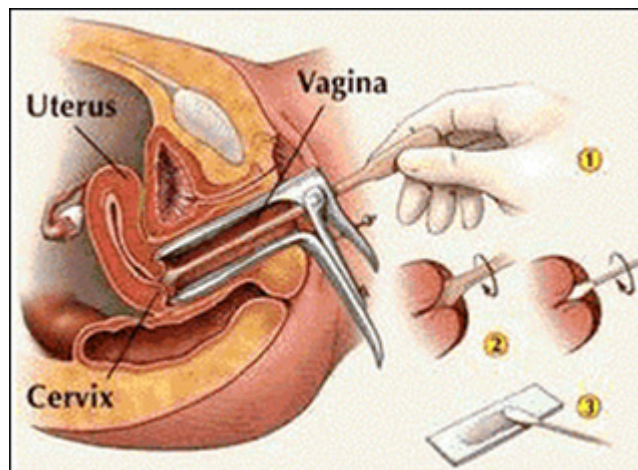
Figura 12: Métodos de Diagnóstico das Lesões  
Fonte: WHO, 2011.

## 2.1 CITOLOGIA

Desde a década de 1950, este exame tem sido o método de escolha, o que tem sido muito valioso para triagem em massa, por ser capaz de detectar lesões e orientar o tratamento adequado. Contudo, o teste tem sensibilidade limitada, sendo relatada taxa geral de resultado falso-negativo de 20% a 30%. (CARESTIATO et al, 2006; CARMO, FIORINI, 2007).

Esta metodologia utiliza esfregaços celulares obtidos das coletas com espátula de Ayre e escova endocervical e fixados em lâmina de microscopia comum (figura 13) e corados pelo método de Papanicolaou, buscando identificar presença de alterações celulares em graus variados e as lesões através das características nucleares como aumento do volume, variação na forma, contornos, coloração (hipercromasia), a cromatina, além das alterações citoplasmáticas proporção núcleo–citoplasma, que é determinante em algumas lesões mais graves. Nas lesões precursoras de câncer de colo as células atípicas estão nas camadas mais profundas, não descamam facilmente apresentando dificuldades na sensibilidade da técnica de Papanicolaou.

Figura 13: Exame de Papanicolaou



Fonte: CITOCAMP, 2011.

## 2.2 COLPOSCOPIA

A Colposcopia é feita com o auxílio de um colposcópio que permite a amplificação de até 40 vezes do tecido cervical segundo figura 14. É um método de observação do epitélio dos diversos órgãos do trato genital inferior, em vários

aumentos com o reconhecimento dos aspectos normais e anormais.(BALEEIRO, 1997).

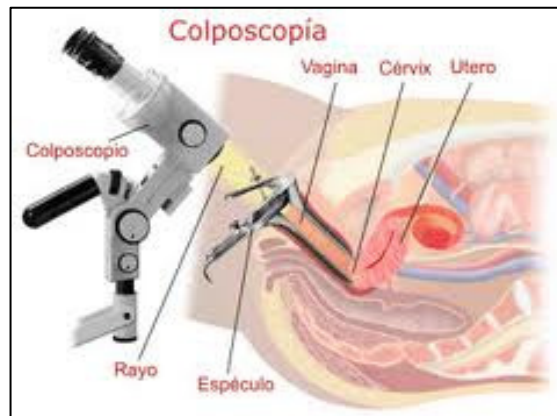


Figura 14: Colposcopia  
Fonte: HISTEROSCOPIA, 2011.

A realização da colposcopia se faz quando se deseja avaliar um exame de triagem clínico e citológico alterado. Para identificar as lesões é usado ácido acético (5% e 2%) e lugol (solução de iodo forte). A função do ácido acético é coagular e precipitar proteínas celulares, que revela lesões aceto-brancas ajudando no delineamento das lesões.

Preferencialmente, a colposcopia não deve se limitar ao estudo do colo do útero, mas também da vagina, vulva, região perineal e perianal, representando, dessa forma, um avanço propedêutico na infecção viral por HPV. Na visão colposcópica, as alterações compatíveis com NIC exibem lesões morfológicamente variadas (mosaico, pontilhado, epitélio branco, leucoplasia e vasos atípicos). As lesões podem ser isoladas ou multicêntricas e as variações de espessura, contorno, relevo e alterações vasculares, constituem os elementos de avaliação colposcópica que as definem como alterações maiores e menores.

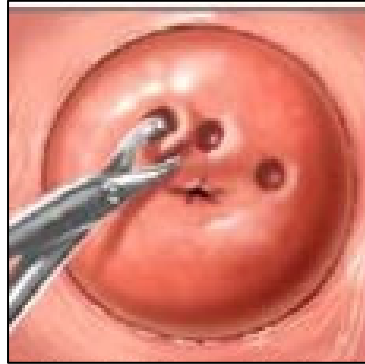
Atualmente existe a colposcopia digital, onde os médicos utilizam câmeras digitais para documentar as imagens do colo uterino durante a realização do exame, possibilitando o processamento, armazenamento, identificação de um maior número de lesões além de poder anexar aos laudos descritivos da paciente.

### 2.3 HISTOLOGIA

O exame histológico de biópsias dirigidas permite a definição e avaliação da evolução das lesões conforme figura 15. A presença da Neoplasia intra-epitelial

Cervical (NIC) em uma amostra tecidual cervical e o grau dependerá das características histológicas diferenciação, maturação e estratificação das células e anomalias nucleares (HAMIDI, 2002)

Figura 15: Biópsia de colo uterino



Fonte: HISTEROSCOPIA, 2011.

O diagnóstico histopatológico da infecção pelo HPV é de suma importância, pois nele se baseia a maioria das decisões terapêuticas até o momento. Além de auxiliar no diagnóstico da infecção pelo HPV, a histopatologia é capaz de graduar as lesões de acordo com seu potencial proliferativo (SOUZA, MELO, CASTRO, 2001).

A espessura do epitélio com células diferenciadas é usada na classificação da NIC. Na NIC 1 existe uma boa maturação do epitélio com poucas anomalias nucleares e figuras de mitose. Células indiferenciadas estão no terço inferior do epitélio. Alterações pela infecção do HPV são observados no epitélio. NIC 2 as células indiferenciadas estão em dois terços inferiores do epitélio e as anomalias são mais acentuadas que na NIC 1. NIC 3 as células indiferenciadas estão no quarto superficial e as anomalias estendem em todo o epitélio.

## 2.4 BIOLOGIA MOLECULAR

A grande associação entre HPV e câncer cervical guiou ao desenvolvimento de sistemas de detecção moleculares, que têm grande potencial de utilização neste campo. Hoje, a idéia de que estes testes podem ter papel importante na triagem do câncer cervical começou a se tornar universal. Muitas aplicações têm sido propostas, como triagem de mulheres com resultados citológicos duvidosos,

seguimento para avaliação do tratamento de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) e triagem para os tipos oncogênicos juntamente com o exame citológico (DEPUYDT et al, 2007; LEE et al, 2005).

O diagnóstico da infecção pelo HPV baseado em testes moleculares começou a ser utilizado, principalmente, na década de 1980, quando as técnicas que utilizam sondas de ácidos nucléicos começaram a estar comercialmente disponíveis. (HUBBARD, 2003).

Os testes moleculares essencialmente podem ser classificados em três tipos conforme figura 16: 1) hibridação molecular com sondas de ácidos nucléicos (ex: *Southern blot*, *dot blot*, hibridação *in situ* [ISH], hibridação *in situ* com fluorescência [FISH]), que foram as primeiras técnicas utilizadas; sua sensibilidade é variada e levam tempo de trabalho razoável; 2) amplificação de sinal (ex: teste de captura híbrida [HC2, bDNA]), que são excelentes ferramentas para triagem em massa de pacientes com anormalidades citológicas, embora não determinem o tipo viral presente; 3) reação de amplificação (ex: PCR), técnica promissora que permite a multiplicação *in vitro* de regiões específicas do DNA e pode ser usada para detecção, genotipagem, quantificação da carga viral e sequenciamento (HUBBARD, 2003; MOLIJN et al, 2005).

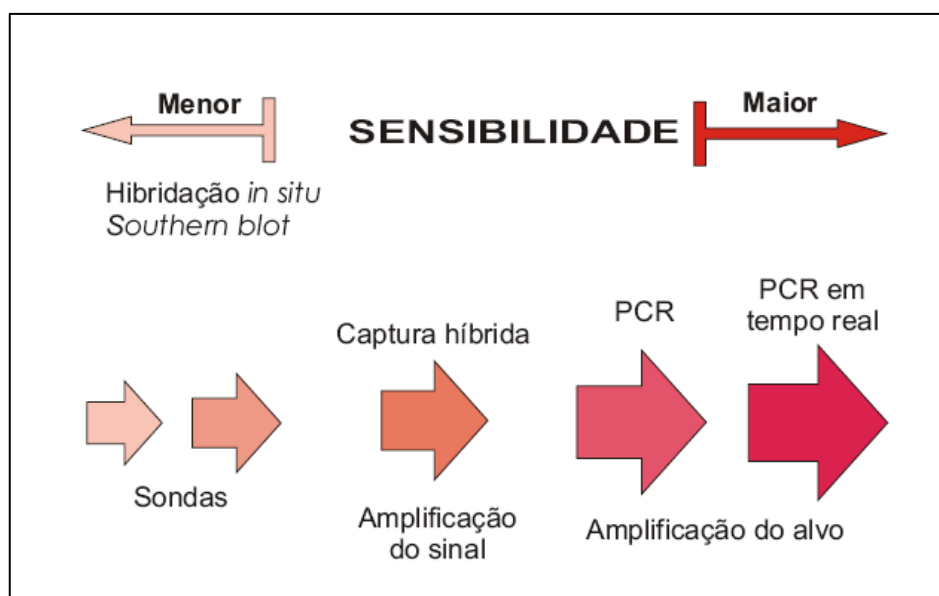
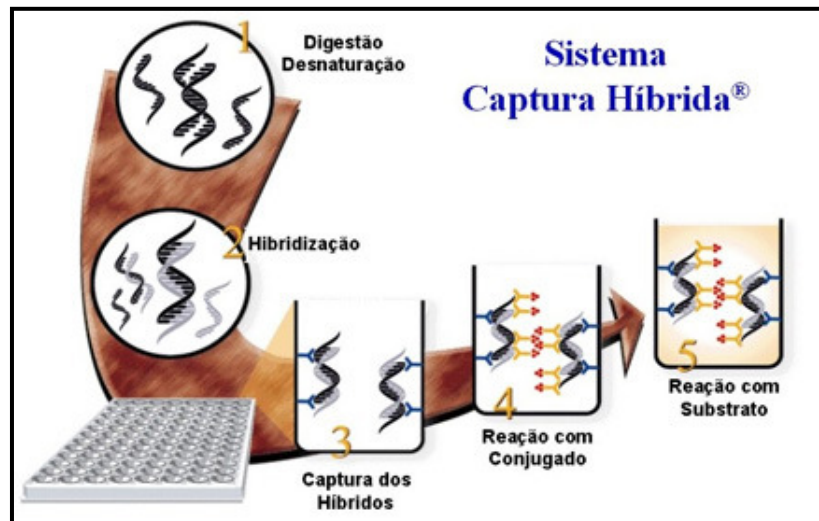


Figura 16: Testes moleculares e grau de sensibilidade.  
Fonte: HUBBARD et al,2003.

A captura Híbrida (figura 17) possui 18 tipos de HPV associados em dois grupos: baixo e alto risco. A técnica usa a hibridização sanduíche, na qual um híbrido, formado por ADN do HPV presente na infecção com ARN complementar do mesmo é capturado por um anticorpo anti-híbrido.

Figura 17: Sistema de Captura Híbrida.

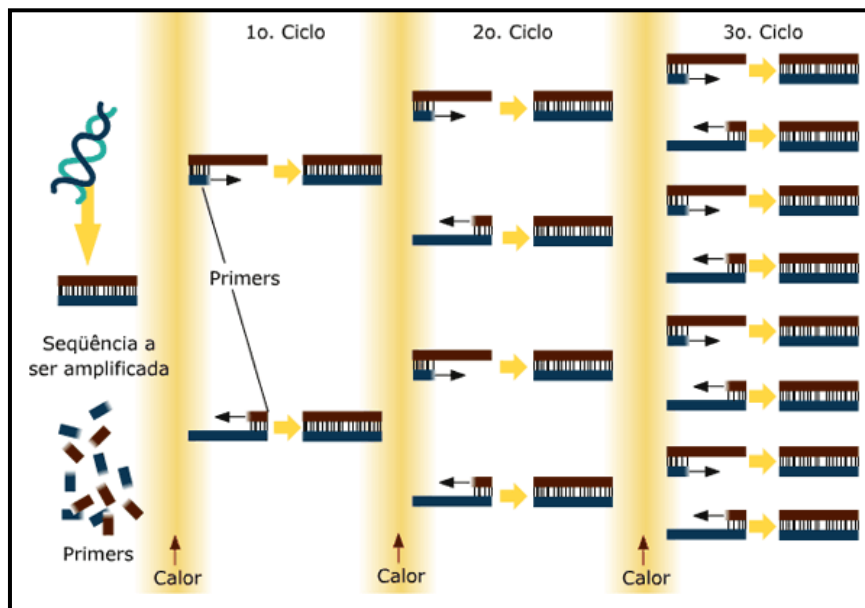


Fonte: HISTEROSCOPIA, 2011.

A técnica do PCR amplifica uma região específica do ácido nucléico. São usados pares de oligonucleotídeos que flanqueiam a região genômica que se deseja copiar (primers ou iniciadores). Os primers se ligam à molécula de ADN alvo e na presença de polimerase termoestável e de nucleotídeos trifosfatados (dNTPs) esse ADN se replicará de forma semi-consertativa.

Princípio da reação em cadeia da polimerase (PCR). A PCR é um processo térmico-cíclico que inclui três etapas conforme figura 18. (1) desnaturação: a fita dupla de DNAalvo é separada em duas fitas simples; (2) anelamento: iniciadores ligam-se especificamente à sequências complementares do DNA-alvo de fita simples; (3) extensão: DNA polimerase (p. ex, taq polimerase) gera fitas-filhas de DNA a partir da sequência original. As duas fitas recém-geradas servem como moldes para os ciclos subseqüentes.

Figura 18: Amplificação do DNA mediante PCR.



Fonte: CITOCAMP, 2011.

Por sua elevada sensibilidade e facilidade na interpretação dos resultados, o PCR tem sido o método de escolha para detecção do HPV para diagnóstico, para investigação científica e para estudos epidemiológicos, porém a captura híbrida também possui uma sensibilidade similar ao PCR segundo tabela 5.

Tabela 5 : Comparação entre métodos de detecção de genomas de HPV mais usados na atualidade

	<b>Captura híbrida</b>	<b>PCR</b>
<b>Sensibilidade</b>	++ (1-10)	++ (<0,01)
<b>Especificidade</b>	+++	+++
<b>Praticidade</b>	++	+++
<b>Morfologia</b>	-	-

Fonte: HUBBARD, 2003.

## **CONCLUSÃO**

A evolução ao longo dos anos nos estudos das classificações das lesões, da nomenclatura e das terapias de diagnóstico foi de suma importância para a conduta no tratamento das lesões. Os programas de prevenção do câncer de colo uterino e a divulgação se tornam fundamentais na tentativa de diminuição das lesões que acometem a cérvix uterina.

No entanto este estudo elucidou as principais diferenças citomorfológicas e histomorfológicas entre as lesões de baixo e alto grau, assim como os métodos de diagnósticos destas lesões contribuindo assim para um aperfeiçoamento sobretudo pessoal na realização desta monografia.

## REFERENCIAS

- BALEEIRO, J. M. Colposcopia e Patologia Cervical. 2 edição. BYK, 1997.
- BIBBO, M., WILBUR, D. C. **Comprehensive Cytopathology**. Saunders Elsevier. 3 edição, p. 549-577, 2008.
- BRODERS, A. C. **Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium**. J. Am. Med. Assoc., 99, 1670, 1932.
- CARESTIATO, F. N. et al. **Analysis of molecular biology techniques for the diagnosis of human papillomavirus infection and cervical cancer prevention**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 39, n. 5, p. 428-432, 2006.
- CARMICHAEL, R., JEAFFRESON B. **Basal Cells in the epithelium of the human cervical canal**. J Pathol Bacteriol 49: 63-69, 1939.
- CARMO, E. F. S.; FIORINI, A. **Principais técnicas moleculares para detecção do papilomavirus humano**. Sabios-Revista de Saúde e Biologia, v. 2, n. 1, p. 29-31, 2007.
- CIBAS, E. S., DUCATMAN B. S. **Cytology : diagnostic principles and clinical correlates**. Saunders Elsevier. 3 edição, p. 29-43, 2009.
- CITOCAMP. **HPV: Técnica de PCR**. Disponível em: <http://www.citocamp.com.br/hpv/pcr.html>. Acesso em 02 fev. 2011.
- DEMAY, R.M. **The Pap Test**. ASCP Press, Chicago, 2005.
- DEPUYDT, C. E. et al. **Comparison of MY09/11 consensus PCR and type-specific PCRs in the detection of oncogenic HPV types**. Journal of Cellular and Molecular Medicine, v. 11,n. 4, p. 881-891, 2007.

GUPTA S., SODHANI P. **Nuclear Grooves in Intermediate cells in Cervical Smears**. Cythopathology 11:91-95, 2000.

HAMIDI, A.; KOCJAN, G. **Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries**. J Natl Cancer Inst, v. 94, n.19, oct 2002.

HISTEROSCOPIA. **Captura Híbrida**. Disponível em: <<http://www.histeroscopia.med.br/index/?q=node/57>>. Acesso em 02 fev. 2011.

HUBBARD, R. A. **Human papillomavirus testing methods**. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, v. 127, p. 940-945, 2003.

IAC. International Academy of cytology. **Opinion Poll on Cytological Definitions**. Acta Cyto 2 : 26-62, 1958a.

IAC. International Academy of cytology. **Opinion Poll on Cytological Definitions**. Acta Cyto 2 : 63-139, 1958b.

Instituto Nacional do Câncer. **Câncer do Colo do Útero**. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo\\_uteroprevencao](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uteroprevencao)> . Acesso em: 18 Jan. 2011.

KADISH, A., BURK, R., KRESS, V. et al. **Human papillomavirus of different types in precancerous lesions of the uterine cervix: histologic, immunocytochemical and ultrastructural studies**. Hum Pathol 1986; 17:384-392.

KANECO C., SHAMOTO M., KOBAYASHI T. **Nuclear Grooves in Vaginal Cells (Letter)**. Acta Cyto 42: 823-824, 1998.

KOSS, L.; GOMPEL, C. **Introdução à citopatologia com correlações histológicas e clínicas**. Ed. Roca, 1 edição, p.79-108, 2006.

KURMAN, R. J.; MALKASIAN, G. D. Jr.; SEDLIS, A., & SOLOMON, D. **From Papanicolaou to Bethesda: the rationale for a new cervical cytologic classification.** *Obstet. Gynecol.*, 77, 779-782, 1991.

LEE, G-Y. et al. **Human papillomavirus (HPV) genotyping by HPV DNA chip in cervical cancer and precancerous lesions.** *International Journal of Gynecological Cancer*, v.15, p.81-87, 2005.

LEROY J., BOMAN F. **Cervical Smears: towards an optimal screening for cervical cancer.** *Presse Med*, 32: 174-180, 2003.

MOLIJN, A. et al. **Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections.** *Journal of Clinical Virology*, v. 32, p. 43-51, 2005.

NAMKOONG, S. E. **Clinical Application of HPV typing in cervical cancer.** *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, suppl. 49, p. 59-67, 1995.

National Cancer Institute Workshop. **The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses.** *JAMA*, 262, 931-934, 1989.

PAYANDEH F., KOSS L. **Nuclear Grooves in Normal and Abnormal Cervical Smears.** *Acta Cyto* 47: 421-425, 2003.

REAGAN, J. W.; SEIDERMAN, I. L., & SARACUSA, Y. **The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix.** *Cancer*, 6, 224-235, 1953.

RICHART, R. M. **Natural history of cervical intraepithelial neoplasia.** *Clin. Obstet. Gynecol.*, 5, 748-784, 1968.

RICHART, R. M. **A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia.** *Obstet. Gynecol.*, 75, 131-133, 1990.

SOUZA, N. S. T.; MELO, V. H.; CASTRO, L. P. F. **Diagnóstico da infecção pelo HPV em lesões do colo do útero em mulheres HIV+: Acuidade da**

**histopatologia.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 23, n. 6, p. 355-361, 2001.

SCHMIEMANN, V., BOCKING A., KAZIMIREK M., et al. **Methylation assay for the diagnosis of lung cancer on bronchial aspirates: a cohort study.** *Clin Cancer Res* 2005;11:7728–7734.

SOLOMON, D. **The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses.** Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, Bethesda, Maryland, USA, December, 12-13. *Acta. Cytol.*, 33, 567-574, 1989.

SOLOMON, D., DAVEY, D., KURMAN, R., MORIARTY, A., et al. **The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology.** *JAMA*, 287, 2114-2119, 2002.

SOLOMON, D.; NAYAR R. **Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal – Definições, critérios e notas explicativas.** Revinter. 2ª edição, p.89-119. 2005.

TAHLAN A., DEY P. Nuclear Grooves: How Specific are they? *Acta Cyto* 45: 48-50, 2001.

WIED, G. **Suggested Standard for Karyopyknosis: Use in Hormonal Reading of Vaginal Smears.** *Fertility Sterility* 6: 61-65, 1955a.

WILLET G. D., KURMAN R. J., REID R., et al. **Correlation of the histological appearance of intraepithelial neoplasia of the cervix with human papillomavirus types.** *Int J Gynecol Path* 8:18-25,1989.

WILLIAM, J. **Cancer of the uterus: Harveian lectures for 1886.** HK Lewis, London, 1888.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. **Cervical Cancer**. Disponível em [www.screening.iarc.fr/atlashisto\\_detail.php](http://www.screening.iarc.fr/atlashisto_detail.php). Acesso em 17 jan. 2011.

WRIGHT T. C., FERENCZY A. F., KURMAN R. J. **Precancerous lesions of the cervix**. In KURMAN R. J., Blausteins's Pathology of the female Genital Tract, 5<sup>th</sup> ed, New York: Springer-Verlag, 253-354, 2002.