

Fundação Oswaldo Cruz

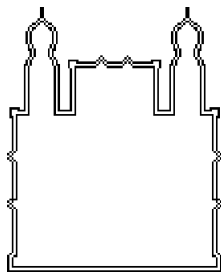
Instituto Fernandes Figueira

Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher

**RISCO DE LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO  
GRAU E CÂNCER CERVICAL NAS PACIENTES COM  
DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE CÉLULAS ESCAMOSAS  
ATÍPICAS, QUANDO NÃO SE PODE EXCLUIR LESÃO INTRA-  
EPITELIAL DE ALTO GRAU**

**Andréa Cytryn**

Rio de Janeiro, Março de 2008.



Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Fernandes Figueira

Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher

**RISCO DE LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO  
GRAU E CÂNCER CERVICAL NAS PACIENTES COM  
DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE CÉLULAS ESCAMOSAS  
ATÍPICAS, QUANDO NÃO SE PODE EXCLUIR LESÃO INTRA-  
EPITELIAL DE ALTO GRAU**

**Andréa Cytryn**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À PÓS-GRADUAÇÃO EM  
SAÚDE DA CRIANÇA E DA MULHER DO INSTITUTO  
FERNANDES FIGUEIRA, COMO PARTE DOS REQUISITOS  
NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM  
CIÊNCIAS, NA ÁREA DA SAÚDE DA CRIANÇA E DA  
MULHER.

Orientador: Fábio Russomano

Rio de Janeiro, Março de 2008.

**Dedicatória**

Aos meus avós, Sara e Bernardo, Bela e Salomão, pela lição de vida;

Aos meus pais, Moisés e Fanny, por todo o amor que me foi dado;

Ao meu marido André, parceiro de longas batalhas e muitas conquistas;

Aos meus “pequenos amores” Pedro e Bruno, agradeço a paciência e peço desculpas pelo “tempo roubado”.

## **Agradecimentos**

Ao Fábio Russomano, meu mestre e orientador, agradeço a oportunidade de me tornar pessoal e profissionalmente melhor;

Aos professores da minha Banca; Maria José de Camargo, Maria Virgínia Peixoto Dutra e Gutemberg Leão de Almeida, por apontarem meus erros para que eu pudesse crescer;

Às colaboradoras deste trabalho, Lucília Zardo, Nilza Horta e Rachel de Paula Fonseca, citopatologistas do SITEC, que, mesmo sobrecarregadas com o trabalho diário, empenharam-se para que pudéssemos chegar aos resultados;

Às professoras da Pós-graduação; Maria Auxiliadora Gomes, Maria Helena Cardoso, Suzana Wuillaume, e os demais, por me ensinarem além da medicina;

à equipe da Secretaria Acadêmica: Maria Alice, Euzeni, Tatiana e todos os outros, por estarem sempre prontos a ajudar;

À equipe do Arquivo Médico do IFF, pela organização e pelo compromisso;

Aos meus cunhados Paulo Solberg e Luis Edgar Baims, por terem me ajudado na parte científica e na computação;

Às minhas irmãs Marisa e Cláudia, por torcerem por mim, sempre;

Às minhas colegas de mestrado, em especial Fernanda Veiga e Rebecca Oliveira, por terem compartilhado comigo momentos difíceis – e fáceis também!

Aos colegas de trabalho da Fundação Rubem Berta, em especial ao Haendel Ambrósio e Suzana Almeida, por terem tornado possível a realização deste Mestrado;

Às amigas Carmen Accetta e Cláudia Paraízo, pelo apoio e,

À “velha” amiga Karina Goldrajch, pelo incentivo e pela confiança...

Obrigada!

## Lista de Siglas

ALTS	ASCUS/LSIL Triage Study
ASCCP	American Society of Colposcopy and Cervical Pathology
AGUS	Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance
ASC	Atypical Squamous Cells
ASC-H	Atypical Squamous Cells cannot exclude High-grade Intraepithelial Lesion
ASCUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASC-US	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesion
HPV	Human Pappillomavirus
IC	Intervalo de Confiança
IFF	Instituto Fernandes Figueira
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JEC	Junção Escamo-Colunar
LLETZ	Large Loop Excision of the Transformation Zone
LSIL	Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
MS	Ministério da Saúde
NCI	National Cancer Institute
NIC	Neoplasia Intra-epitelial Cervical
OMS	Organização Mundial de Saúde
RP	Razão de Prevalência
SIL	Squamous Intraepithelial Lesion
SITEC	Sistema Integrado de Tecnologia em Citopatologia

TBS	Terminology of Bethesda System
ZT	Zona de Transformação

## Resumo

A classificação citológica cérvico-vaginal mais atualizada, e que tem sido empregada em quase todo o mundo, é a do Sistema Bethesda. Sua última atualização, em 2001, subdividiu a categoria de células escamosas atípicas de significado indeterminado (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* – ASCUS) em ASC-US (de significado indeterminado) e ASC-H (quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau), na qual espera-se maior probabilidade de se encontrar lesão precursora do câncer do colo. No Brasil, esta subdivisão foi adotada oficialmente pelo SUS (Sistema Único de Saúde) em junho de 2006, fazendo parte da Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos.

Esta pesquisa tem por objetivo medir a prevalência de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau e câncer cervical em pacientes encaminhadas do SUS com citologia ASC-H, e comparar o risco desta lesão nas subcategorias de células escamosas atípicas (*Atypical Squamous Cells* - ASC) através do cálculo da Razão de Prevalências. Sua metodologia é baseada em casos com citologias ASCUS do SITEC (Sistema Integrado de Tecnologia em Citopatologia) recebidos no IFF (Instituto Fernandes Figueira) no período de agosto de 1998 a setembro de 2007, que foram revisados de acordo com o Sistema Bethesda 2001 até que se chegasse a um diagnóstico de consenso. Os casos ASC-H e ASC-US resultantes desta revisão, bem como os casos novos recebidos a partir de 2004, foram incluídos e analisados em relação ao desfecho. Para esta análise, incluíram-se os casos com diagnóstico histológico. Nos casos sem histologia, a colposcopia e a citologia foram consideradas como padrão-ouro.

A prevalência da lesão de alto grau na citologia ASC-H foi de 19,29% (IC 95% 9,05 – 29,55%) e a possibilidade de doença de alto grau foi maior entre as pacientes com citologia ASC-H comparado às pacientes com citologia ASC-US (RP = 10,42 IC

95% 2,39 – 45,47)  $p = 0,0000764$ . Encontrou-se lesão de alto grau com maior frequência nas pacientes abaixo dos 50 anos (RP = 2,67 IC 95% 0,38 – 18,83) porém sem significância estatística ( $p = 0,2786998$ ). Não foram encontrados casos de câncer do colo do útero.

A prevalência de lesão de alto grau em pacientes com citologia ASC-H foi significativa e a divisão em subcategorias do diagnóstico ASC se mostrou com boa capacidade para discriminar a presença de lesões de alto grau.

**Palavras-chave:** citologia, colposcopia, neoplasia intra-epitelial cervical, neoplasias do colo do útero.



### *Abstract*

*The Bethesda System is the most recent cervical and vaginal citopathology classification used almost worldwide. The Bethesda System's last revision (2001) subdivided the category of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) in ASC-US (of undetermined significance) and ASC-H (cannot exclude high-grade intraepithelial lesion), the last one carrying greater probability of finding precursors lesions of cervical cancer.*

*This subdivision was adopted officially by Brazilian Public Health System (SUS) in June 2006, becoming part of the Brazilian Nomenclature for Citopathological Reports.*

*The aim of the study was measure the prevalence of High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) and cervical cancer, in patients whit citology of ASC-H and compare the risk of HSIL in the subcategories of ASC-H and ASC-US by Prevalence Ratio. The methodology was based in cases with citology ASCUS from SITEC (Integrated System of Tecnology in Citopatology) received in IFF (Fernandes Figueira Institute) from August 1998 to September 2007. The cytologies were reviewed by Bethesda System 2001 until a consensus diagnostic. The resultant cases of ASC-H and ASC-US from this review and the new cases recived from 2004, were included and analysed in relation to final diagnostic. This analysis included histology (gold standard) and those cases without histology, citology and colposcopy were the gold standard.*

*We found 19,29% (CI 95% 9,05 – 29,55%) of prevalence of HSIL in ASC-H citology and the possibility of HSIL was greater in ASC-H citology than in ASC-US (PR= 10,42, CI 95% 2,39 – 45,47%). We did not find cervical cancer.*

*The prevalence of high-grade intraepithelial lesion in patients with ASC-H citology was significant and the subdivision of ASC (Atypical Squamous Cells) was good in discriminating the presence of HSIL.*

***Key words:*** *citology, colposcopy, cervical intraepithelial neoplasia, cervical neoplasia.*

### Lista de Quadros

Quadro 1 - Equivalência das nomenclaturas citológicas e histológicas desde a classificação de Papanicolaou, em relação às alterações do epitélio escamoso.....	9
Quadro 2 – Estudos sobre Prevalência de HSIL e câncer do colo nas citologias ASC-H encontrados no PubMed entre 2003 e 2007.....	25
Quadro 3 – Estudos sobre prevalência de HSIL e câncer na citologia ASC-H em diferentes faixas etárias, encontrados no Pubmed entre 2003 e 2006.....	30

### Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática e microfotografia de corte histológico (pela coloração de Van Gieson) das diferentes camadas do epitélio pavimentoso normal (Cartier, 1994).....	10
Figura 2 - Microfotografia de corte histológico de uma lesão de alto grau, mostrando maturação celular quase nula - coloração de Van Gieson - (Cartier, 1994).....	10
Figura 3 - Microfotografia de células escamosas intermediárias e superficiais normais da ectocérvice ( <a href="http://screening.iarc.fr/atlascyto">http://screening.iarc.fr/atlascyto</a> ).....	19
Figura 4 - Microfotografia de células imaturas atípicas com núcleos e nucléolos aumentados de tamanho em 20 e 40 x, respectivamente, categorizadas como ASC-H ( <a href="http://screening.iarc.fr/atlascyto">http://screening.iarc.fr/atlascyto</a> ).....	19
Figura 5 - Fluxograma de condutas na citologia ASC-H, de acordo com as recomendações do Programa Viva Mulher (MS/ INCA, 2006).....	21
Figura 6 – Fluxograma demonstrativo do processo de identificação e inclusão de casos ASC.....	45

### Lista de Tabelas

Tabela 1 – Risco de HSIL na citologia ASC-H comparado com ASC-US, através do cálculo da Razão de Prevalências.....	45
Tabela 2 – Razão de prevalências entre as faixas etárias a baixo e acima dos 50 anos, em relação a HSIL.....	46

## Sumário

1 – Introdução.....	1
2 – Justificativa.....	4
3 – Objetivos.....	6
3.1 – Geral.....	6
3.2 – Específicos.....	6
4 - Referencial Teórico.....	7
4.1 – Evolução da Classificação citológica cérvico-vaginal e sua correspondência histológica.....	7
4.2 – Histórico e definição da citologia ASCUS.....	11
4.2.1 - Critérios morfológicos para ASCUS.....	11
4.2.2 – Conduta na citologia ASCUS.....	12
4.3 – Sistema Bethesda 2001.....	15
4.4 - Desdobramento do estudo ALTS.....	16
4.5 - Critérios morfológicos para ASC-US e ASC-H.....	17
4.6 – Conduta na citologia ASC-H.....	20
4.6.1 – Gestação e citologia ASC-H.....	23
4.7 - Prevalência de HSIL e câncer cervical na citologia ASC-H – resultados obtidos na literatura.....	24
4.8 – Prevalência de HSIL e câncer cervical na citologia ASC-H em diferentes faixas etárias – resultados obtidos na literatura.....	29
4.9 - Estudos de concordância e discordância citológica intra e interobservador e variabilidade dos resultados na citologia de células escamosas atípicas.....	33
5 – Hipótese.....	36

6 – Material e Método.....	37
6.1 - Desenho do Estudo.....	37
6.2 - Período do Estudo.....	37
6.3 - População do Estudo.....	37
6.4 – Critérios de Inclusão.....	38
6.5 – Critérios de Exclusão.....	38
6.6 – Metodologia de revisão das lâminas ASCUS.....	38
6.7 – Diagnóstico final.....	40
6.7.1 - Critérios de diagnóstico.....	41
6.8 - Perdas.....	42
6.9 - Cálculo do Tamanho Amostral.....	42
6.10 - Análise dos Dados.....	42
7 – Questões Éticas.....	43
8 – Resultados.....	44
9 - Discussão.....	47
10 - Conclusões.....	55
11 - Referências Bibliográficas.....	56
12 – Anexos	
Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	62
Anexo 2 - Distribuição de novos diagnósticos após revisão dos casos ASCUS pelo SITEC.....	64

*“Embora ninguém possa voltar atrás  
e fazer um novo começo,  
qualquer um pode começar agora  
e fazer um novo fim.”*

Chico Xavier

## 1 – Introdução

Desde a classificação numérica de Papanicolaou, datada de 1941, vários sistemas de classificação citológica foram propostos, com o objetivo de detectar as lesões precursoras do câncer do colo do útero, evitando, assim, a sua progressão (Barcelos *et al*, 2007).

A classificação citológica mais atual do esfregaço cérvico-vaginal tem origem norte-americana e é conhecida como Terminologia do Sistema Bethesda (*Terminology of Bethesda System - TBS*) (NCI, 1989). A última atualização deste sistema ocorreu em 2001, acarretando mudanças marcantes em relação à categoria de Células Escamosas Atípicas (*Atypical Squamous Cells - ASC*), a alteração citológica mais freqüente (Wright *et al*, 2002).

A categoria ASC foi subdividida em células escamosas atípicas de significado indeterminado (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance - ASC-US*) e células escamosas atípicas, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau (*Atypical Squamous Cells Cannot Exclude High-grade Squamous Intraepithelial Lesion - ASC-H*). Embora menos freqüente - cerca de 5-10% das citologias ASC são classificadas como ASC-H -, entende-se que neste diagnóstico citológico há maior possibilidade de se encontrar uma lesão de alto grau (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion – HSIL*), considerada a verdadeira precursora do câncer do colo (Wright *et al*, 2002). A conduta recomendada neste caso tem sido a colposcopia imediata (Wright *et al*, 2002; MS/INCA, 2006).

A classificação citológica que foi adotada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, em 2002, ficou conhecida como Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais e guarda similaridades com o Sistema Bethesda 2001. A

segunda edição desta Nomenclatura, data de 2006 (MS/ INCA, 2006), embora não apresente mudanças em relação à categoria de células escamosas atípicas.

O câncer do colo do útero continua sendo um grande problema de saúde pública, representando a segunda neoplasia maligna mais freqüente entre as mulheres no mundo, e a terceira no Brasil (MS/INCA, 2006; Martins *et al*, 2005). Evidencia-se forte associação entre este câncer e a fragilidade das estratégias de promoção e prevenção em saúde, além da dificuldade de acesso aos serviços públicos para diagnóstico e tratamento das lesões precursoras (MS/INCA, 2002).

O impacto que esta doença acarreta no sistema de saúde e na sociedade faz com que o câncer do colo tenha lugar de destaque na agenda das políticas públicas de saúde, através de programas como o Viva Mulher, vinculado ao Ministério da Saúde (MS). Este programa vem contribuindo, desde o final da década de 90, para aumentar a cobertura nacional do exame preventivo ginecológico e promover o diagnóstico e o tratamento das lesões precursoras, através de um sistema de referência e contra-referência dentro do SUS (MS/INCA, 2006).

Apesar dos esforços, o que se percebe é que não houve melhora nos indicadores de incidência e mortalidade por este câncer, conforme é demonstrado pelas taxas de mortalidade, que vêm aumentando ou se mantendo estáveis ao longo dos anos, passando de 3,44/100.000 em 1979 para 4,59/100.000 mulheres no ano 2000 (MS/INCA, 2002).

É possível uma redução destes índices através de programas bem estruturados, tendo como base a citologia oncótica, que, apesar das limitações em termos de desempenho diagnóstico, ainda hoje é considerada o exame de rastreio mais apropriado para detecção de lesões pré-câncer (Martins *et al*, 2005), baseado nas suas características, na disponibilidade, segurança, boa relação custo-benefício, além de permitir a detecção de lesões em um estágio tratável (Berek, 2003).



O presente estudo pretende conhecer a prevalência da lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion* - HSIL) e do câncer cervical nas pacientes com citologia ASC-H que foram referenciadas ao Setor de Patologia Cervical do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a partir de agosto de 1998, como parte do programa de prevenção do câncer do colo no Município do Rio de Janeiro.

## 2 - Justificativa

Embora fazendo parte das recomendações clínicas do Programa Viva Mulher desde 2002, a distinção da citologia ASCUS em ASC-US e ASC-H não vinha ocorrendo de forma efetiva pelo SUS; somente em março de 2006, por meio de vídeo-conferência, o MS, através do Instituto Nacional do Câncer (INCA), recomendou a utilização da nova Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos, marcando esta mudança. Sua utilização pelo SITEC (Sistema Integrado de Tecnologia em Citopatologia) - Laboratório de Citopatologia do INCA - deu-se a partir de junho de 2006.

A importância da citologia ASC-H tem sido demonstrada em alguns estudos, cuja prevalência de lesão intra-epitelial de alto grau tem variado em torno de 40% (Louro *et al*, 2003; Simsir *et al*, 2005).

Pesquisando-se na base de dados LILACS e SciELO<sup>1</sup>, utilizando os descritores “células escamosas atípicas”, “Sistema Bethesda”, “neoplasia intra-epitelial cervical”, “neoplasias do colo do útero”; até setembro de 2007, não foi encontrado nenhum artigo de publicação nacional que fizesse menção à citologia ASC-H para que pudéssemos conhecer a probabilidade de encontrar lesão de alto grau e câncer no nosso meio.

A conduta inicial diante da citologia ASCUS, de acordo com o MS, era a repetição da citologia em seis meses, sendo encaminhados para a colposcopia somente os casos que apresentassem nova alteração (ASCUS ou maior). Como até então os novos diagnósticos citológicos não estavam sendo utilizados de forma padronizada pelos laboratórios públicos da rede municipal, nem por alguns laboratórios privados

---

<sup>1</sup> LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação de Ciência da Saúde. Registra a literatura técnico-científica produzida por autores latino-americanos e do Caribe publicada a partir de 1982.

SciELO – *Scientific Electronic Library Online*, biblioteca eletrônica que abrange uma coleção de periódicos científicos brasileiros.

conveniados ao SUS, poderíamos supor que a subdivisão da categoria ASC seria vantajosa, pois permitiria selecionar pacientes com lesão significativa, estabelecendo de forma mais precoce o diagnóstico e o tratamento da lesão precursora, além de reduzir a perda no seguimento citológico diante da necessidade de mais visitas médicas (Wright *et al*, 2002).

Conhecendo a prevalência da lesão de alto grau na citologia ASC-H na amostra desta pesquisa, espera-se poder contribuir para a discussão das condutas mais adequadas no nosso meio.

### **3 - Objetivos**

#### **3.1 - Geral**

Estimar o risco de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau e câncer cervical na citologia ASC-H.

#### **3.2 - Específicos**

Medir a prevalência da lesão intra-epitelial escamosa de alto grau e câncer cervical na citologia ASC-H.

Estimar o risco de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau e câncer cervical na citologia ASC-H em relação à citologia ASC-US, através do cálculo da Razão de Prevalências.

Analisar a prevalência de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau e câncer cervical na citologia ASC-H em mulheres abaixo e acima de cinquenta anos.

## 4 – Referencial teórico

### 4.1 – Evolução da classificação citológica cérvico-vaginal e sua correspondência histológica

A classificação de Papanicolaou está associada, de forma histórica, com o desenvolvimento da citologia oncológica cérvico-vaginal (NCI, 1989), mas seu sistema numérico de classes apresenta limitações no entendimento das doenças pré-neoplásicas (MS/ INCA, 2006).

Outras classificações citológicas e histológicas surgiram e foram introduzidos termos como displasia, carcinoma “in situ” e neoplasia intra-epitelial, utilizando-se de termos diferentes para designar o mesmo aspecto, gerando, assim, confusão em relação às condutas clínicas (Cartier, 1994). Além disso, a experiência acumulada ao longo dos anos demonstrou a falta de reprodutibilidade nos diversos graus das displasias e entre as neoplasias intra-epiteliais (NCI, 1989). Estas classificações estão dispostas em ordem cronológica no Quadro 1.

Na década de 80, com os avanços no conhecimento sobre a fisiopatologia do câncer do colo, foi modificado tanto o conceito de *continuum* das neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) quanto o significado clínico dado a estas lesões. Em função destes novos conhecimentos, Richart (1990) propôs uma nova classificação histológica no início da década de 90, análoga ao Sistema Bethesda, em que as NIC I (Neoplasia Intra-epitelial Cervical grau I) seriam chamadas de NIC de Baixo Grau – virtualmente sem risco de progressão para o câncer, caso não tratadas – e as NIC de Alto Grau, incluindo as NIC II e III (Neoplasia Intra-epitelial Cervical grau II e III), as verdadeiras precursoras do câncer do colo por sua maior probabilidade de progressão, se deixadas

sem tratamento. Apesar deste conceito, sua probabilidade de progressão gira em torno de 30% em um período longo de 10 a 15 anos (Bhanot, 2006; Melnikow *et al*, 1998).

O Sistema Bethesda foi implantado em 1988, após um consenso entre diversos especialistas na cidade de Bethesda, Maryland (EUA), com o intuito de padronizar os laudos; permitir melhor correlação entre a citologia e a histologia; permitir a comparação entre estudos nacionais e internacionais e facilitar a conduta clínica diante de citologias alteradas (NCI, 1989). Este sistema tem sido amplamente utilizado em quase todo o mundo, tendo introduzido termos com maior relação entre doença neoplásica e pré-neoplásica, estas conhecidas como lesões intra-epiteliais de baixo (*Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* – LSIL) e alto grau (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion* – HSIL), e a categoria de células escamosas e glandulares atípicas de significado indeterminado, ASCUS e AGUS (*Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance*), respectivamente.

Histologicamente, as lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau – HSIL – comprometem desde os dois terços profundos até a espessura total do epitélio, sem invadir a membrana basal (De Palo, 1996). Existe razoável consenso de que estas lesões devem ser tratadas, como forma de prevenir o câncer do colo (MS, INCA, 2002). O tratamento excisional de toda a zona de transformação (*Large Loop Excision of the Transformation Zone* – LLETZ) ganhou destaque na década de 90 pelas técnicas de eletrocirurgia descritas por Prendville. Este procedimento excisional traz vantagens em relação ao tratamento destrutivo, por dar a possibilidade de avaliação histológica para confirmação do diagnóstico e permitir avaliação de margens cirúrgicas e o exame histopatológico para descartar micro-invasão (Prendville, 1995; Derchain *et al*, 2005).

Quadro 1 – Equivalência das nomenclaturas citológicas e histológicas desde a classificação de Papanicolaou, em relação às alterações do epitélio escamoso.

CLASSIFICAÇÃO CITOLÓGICA DE PAPANICOLAOU (1941)	CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA OMS (1952)	CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE RICHART (1968)	CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DE RICHART (1990)	CLASSIFICAÇÃO CITOLÓGICA DO SISTEMA BETHESDA (1988)	CLASSIFICAÇÃO CITOLÓGICA DO SISTEMA BETHESDA (1991)	CLASSIFICAÇÃO CITOLÓGICA DO SISTEMA BETHESDA (2001)
<b>Classe I</b>	-	-	-	-	-	-
<b>Classe II</b>	-	-	-	Alterações benignas ASCUS*	Alterações benignas ASCUS favorecendo processo reacional, neoplásico ou sem qualificação	Alterações benignas ASC-US <sup>†</sup> ASC-H <sup>‡</sup>
<b>Classe III</b>	Displasia leve/ moderada/ acentuada	NIC <sup>§</sup> I  NIC II/ NICIII	NIC de baixo grau NIC de alto grau	LSIL <sup>  </sup>  HSIL <sup>¶</sup>	LSIL  HSIL	LSIL  HSIL
<b>Classe IV</b>	carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	NIC de alto grau	HSIL	HSIL	HSIL
<b>Classe V</b>	carcinoma invasor	carcinoma invasor	carcinoma invasor	carcinoma invasor	carcinoma invasor	carcinoma invasor

\*ASCUS – células escamosas atípicas de significado indeterminado;

<sup>†</sup>ASC-US – células escamosas atípicas de significado indeterminado;

<sup>‡</sup>ASC-H – células escamosas atípicas, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau;

<sup>§</sup>NIC – neoplasia intra-epitelial cervical;

<sup>||</sup>LSIL – lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau;

<sup>¶</sup>HSIL – lesão intra-epitelial escamosa de alto grau.

As figuras 1 e 2 demonstram a histologia do epitélio escamoso normal em comparação com uma figura que representa lesão intra-epitelial de alto grau.

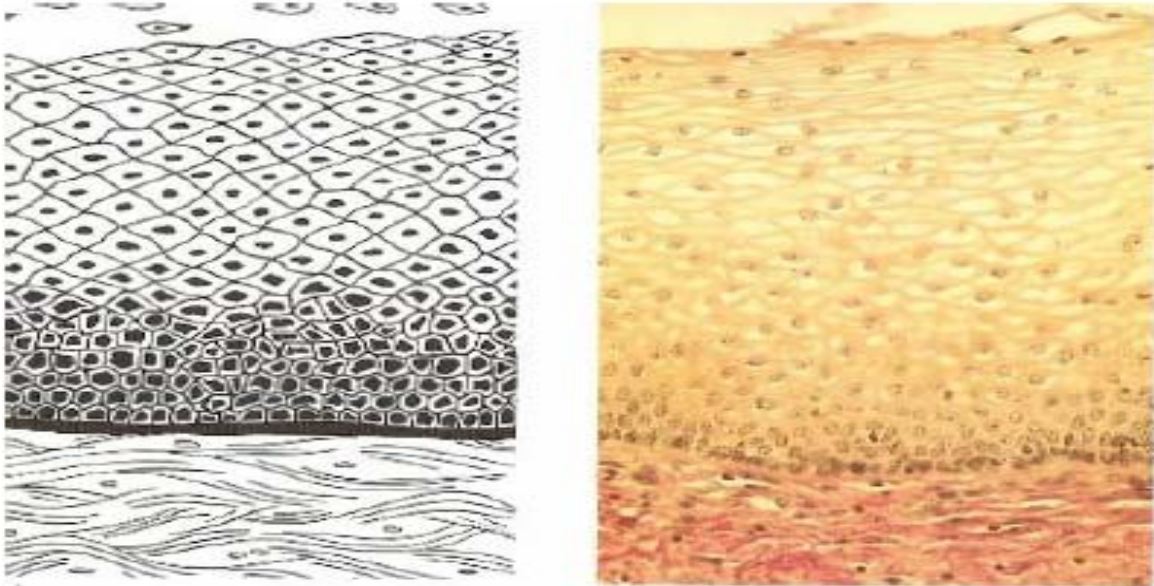


Figura 1 – Representação esquemática e microfotografia de corte histológico (pela coloração de Van Gieson) das diferentes camadas do epitélio pavimentoso normal (Cartier, 1994).

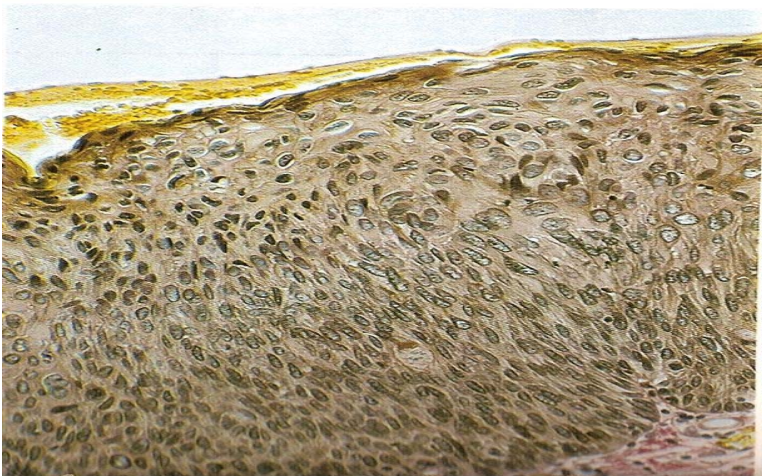


Figura 2 – Microfotografia de corte histológico de uma lesão de alto grau, mostrando maturação celular quase nula - coloração de Van Gieson - (Cartier, 1994).



## 4.2 – Histórico e definição da citologia ASCUS

O diagnóstico citológico de ASCUS foi criado em 1988, com a implantação do Sistema Bethesda (NCI, 1989). Este diagnóstico representava uma categoria de células escamosas que não se enquadrava em um exame normal, mas também não apresentava todas as alterações para que fosse interpretado como lesão intra-epitelial escamosa (*Squamous Intraepithelial Lesion – SIL*) (Cox, 2005). Segundo o mesmo autor, as atipias descritas nesta categoria representam uma parte do que antes estaria na classe II de Papanicolaou, consideradas como alterações inflamatórias. Ele ainda menciona que durante os 40 anos de existência da classificação numérica de Papanicolaou a classe II não foi considerada um problema.

Kurman & Solomon (1997: 28) definiram ASCUS como:

*“anormalidades celulares mais evidentes do que aquelas atribuídas às alterações reativas, mas que, quantitativa ou qualitativamente, não asseguram o diagnóstico definitivo de lesão intra-epitelial escamosa.”*

Seria portanto, um diagnóstico de exclusão para o citopatologista.

### 4.2.1 – Critérios morfológicos para ASCUS

Os critérios utilizados para o diagnóstico citológico de ASCUS, estabelecidos na revisão do Sistema Bethesda em 1991, segundo Kurman & Solomon (1997: 30-2), são:

*“o aumento do núcleo 2,5 a três vezes o tamanho normal de uma célula escamosa intermediária, com citoplasma do tipo superficial/intermediário maduro, discreto aumento da relação núcleo/citoplasma; variações de tamanho e forma do núcleo e binucleação podem ser observadas; hipercromasia discreta pode*

*estar presente, mas a cromatina mantém sua distribuição sem granulações. As membranas nucleares geralmente são suaves e regulares e algumas irregularidades discretas podem ser observadas.”*

#### **4.2.2 – Conduta na citologia ASCUS**

A proposta inicial para mulheres com este diagnóstico citológico foi o encaminhamento para colposcopia. Já em meados da década de 90, observou-se que a maioria das mulheres apresentava colposcopia normal, não se justificando, deste modo, o exame para todas, podendo ser mantido o seguimento citológico. Porém, neste seguimento, algumas mulheres apresentaram diagnóstico de lesão de alto grau e câncer, questionando-se, então, a conduta ideal (Cox, 2005).

De acordo com Manos *et al* (1994), diante deste diagnóstico o que se pretende é identificar a pequena parcela de casos ASCUS considerados de alto risco para lesão de alto grau e direcioná-los para a colposcopia.

Diante destes questionamentos, a classificação de Bethesda foi revista e modificada em 1991, em um segundo consenso, incentivando que os patologistas apontassem a direção do ASCUS. Nos casos que favoreciam processo reacional – ou seja, benigno – era sugerido seguimento citológico; se favorecendo neoplasia, a colposcopia era recomendada; nos casos de ASCUS sem qualificação, era sugerido o tratamento de processos inflamatórios e a reavaliação em intervalo mais curto, em torno de três meses (Kurman *et al.*, 1994).

Um importante ensaio clínico, randomizado, multicêntrico, conhecido como ALTS (*ASCUS/LSIL Triage Study Group, 2003*), envolvendo quatro centros clínicos e um grupo de controle de qualidade em patologia, procurou verificar a melhor estratégia

inicial para os casos ASCUS e LSIL, dada a divergência de opiniões. Foram incluídas no estudo 3.488 mulheres com diagnóstico citológico de ASCUS, sendo este obtido em laboratórios convencionais a serviço da comunidade entre os anos de 1996 e 1998. Todas as pacientes que entraram no estudo foram submetidas a uma nova coleta de citologia em meio líquido.

As mulheres foram alocadas de forma randomizada para uma das três possíveis estratégias de abordagem inicial: colposcopia imediata, repetição da colpocitologia em seis meses e realização do teste de HPV oncogênico. As pacientes foram encaminhadas para colposcopia ao longo do estudo quando houve suspeita de HSIL na citologia ou quando o teste de HPV oncogênico foi positivo.

Após a abordagem inicial, as pacientes foram acompanhadas semestralmente durante dois anos, realizando citologia em meio líquido e teste de HPV no líquido residual. A adesão das pacientes foi considerada excelente nos três grupos, não interferindo nos resultados e permitindo a comparabilidade.

Alguns resultados importantes decorreram deste estudo e merecem destaque:

- a reprodutibilidade do diagnóstico inicial de ASCUS foi baixa, com apenas 32% de concordância entre a citologia inicial – da comunidade – e entre os patologistas dos centros clínicos do estudo;
- do total de pacientes com diagnóstico citológico de ASCUS, 50,7% tiveram detectado HPV do tipo oncogênico;
- em 15,4% dos casos iniciais de ASCUS, foi diagnosticada a lesão de alto ao final do estudo pelo grupo de controle de qualidade em patologia;
- ao longo do estudo a percentagem cumulativa de NIC III encontrada nos três braços não foi diferente do ponto de vista estatístico. O que diferiu foi o tempo para que fosse feito o diagnóstico, sendo maior no braço da repetição citológica. Já para a NIC II,

observou-se menor prevalência no braço da repetição citológica, levantando a possibilidade de regressão espontânea da lesão com o tempo.

Os autores concluíram que, para o diagnóstico citológico de ASCUS, o teste de HPV oncogênico apresentou maior sensibilidade inicial do que a colposcopia imediata na detecção de HSIL, especificamente para NIC III. A conduta de repetição da citologia também se mostrou sensível para NIC III, mas necessitou de mais visitas para que pudesse ser feito o diagnóstico de HSIL e, conseqüentemente, mais colposcopias do que a triagem pelo HPV. O tempo necessário para o diagnóstico da lesão de alto grau pode ter diferido; porém o percentual de lesão de alto grau encontrado nos três braços foi semelhante e as três condutas foram aceitas como seguras e eficazes.

Além do desenho adequado, o grande tamanho da amostra e a possibilidade de comparação cito-histológica imediata reforçam as evidências que podem ser extraídas do estudo ALTS. Todavia, crê-se que a utilização dos seus resultados deve ser limitada, não devendo ser extrapolada para os novos subdiagnósticos de ASC do Sistema Bethesda 2001, por apresentarem significados clínicos diferentes do original — conforme descrito mais adiante.

Utilizando a mesma população da nossa pesquisa, na mesma instituição, Veiga *et al* (2006) encontraram prevalência de HSIL em 10,7% dos casos, de LSIL em 38,6% e quase 50% dos diagnósticos negativos (normais) em um universo de 215 mulheres não gestantes e HIV negativas, encaminhadas com duas citologias ASCUS, de acordo com as recomendações do Programa Viva Mulher, ao Setor de Patologia Cervical do IFF. Após investigação com colposcopia e procedimentos diversos para obtenção de espécime histológico (biópsia incisional, LLETZ ou conização do colo), observou-se resultado semelhante ao encontrado no estudo ALTS.

### 4.3 – Sistema Bethesda 2001

A categoria diagnóstica ASCUS foi motivo de discórdia entre os patologistas desde sua introdução, principalmente quando relacionada à existência das subcategorias no Sistema Bethesda 1991, sendo proposta sua eliminação como um todo. Os defensores desta proposta incentivavam a classificação da citologia em negativa ou sugestiva de SIL (Simsir *et al.*, 2005). Porém, a categoria ASC foi mantida por se entender que sua retirada possibilitaria interpretações citológicas negativas quando poderiam estar presentes lesões intra-epiteliais de alto grau (The ALTS Group, 2003; Apgar, 2003). Além disso, a realocação de toda a categoria ASC para a categoria negativa diminuiria a sensibilidade da colpocitologia oncótica (Apgar, 2003). Esta citologia tem sido considerada problemática tanto para clínicos quanto para patologistas, por não corresponder a uma entidade clínica ou biológica distinta (Sherman *et al.*, 2004).

Impulsionada pelos estudos existentes e em grande parte pelo ALTS, a última revisão do Sistema Bethesda, em 2001, apresentou algumas mudanças. Destas, ressaltamos a exclusão da subcategoria ASCUS favorecendo processo reacional, realocando estes casos para a categoria “negativo para malignidade” (Apgar, 2003) e a subdivisão da categoria ASC. No Sistema Bethesda atual, as citologias com diagnóstico ASC passaram a ser interpretadas como sugestivas de lesão intra-epitelial; sendo ASC-US, quando as atipias sugerem LSIL e ASC-H quando as atipias sugerem HSIL (Davey, 2005).

Nas palavras de Sherman *et al.* (2004: 68-9):

*“ASC se refere a alterações citológicas sugestivas de lesão intra-epitelial que são qualitativa ou quantitativamente insuficientes para uma interpretação definitiva. A interpretação de ASC requer:*

*diferenciação escamosa, aumento da relação núcleo/citoplasma, hipercromasia nuclear mínima, irregularidade ou multinucleação”*

#### **4.4 - Desdobramento do estudo ALTS**

Dentre as publicações decorrentes do ALTS, Sherman *et al* (2006), através dos patologistas pertencentes ao grupo de controle de qualidade do estudo, reclassificaram os casos iniciais de ASCUS de acordo com o Sistema Bethesda 2001, em: negativo, quando ASCUS sugeria processo reacional; ASC-US, quando sugeria baixo grau ou era indeterminado; e ASC-H quando a atipia sugeria alto grau. O objetivo do estudo era ajudar a entender a citologia ASC-H em relação ao seu seguimento e o risco de HSIL após uma colposcopia normal, dentre outras questões sem interesse para a nossa pesquisa. Encontrou-se prevalência de 50% (IC 95% 41-60%) para NIC II e 30% (IC 95%, 22-39%) para NIC III, o que demonstrou que esta categoria aponta de forma mais precisa aquelas pacientes que estão sob maior risco de lesão precursora do câncer.

Como somente o grupo de controle de qualidade reclassificou as citologias, a conduta dos casos ASC-H seguiu a mesma conduta dos casos ASCUS. Possivelmente, o tempo de seguimento de dois anos contribuiu para que casos ASC-H (pelo grupo de controle em patologia) tenham se apresentado como citologias sugestivas de HSIL em algum momento do estudo, sendo feito o encaminhamento para a colposcopia.

Os resultados se basearam na revisão das citologias por um grupo de citopatologistas qualificados, dando maior confiabilidade ao laudo citológico e seus resultados. Porém, destacamos como limitação do estudo, a não inclusão de pacientes no braço da repetição da colpocitologia. Isto pode contribuir para aumentar a

prevalência de HSIL encontrada, uma vez que esta conduta foi a que apresentou o menor percentual de NIC II ao final do estudo.

#### **4.5 – Critérios morfológicos para ASC-US e ASC-H**

Na segunda edição do “Sistema Bethesda para Relato de Diagnóstico Citológico Cérvico-vaginal”, Sherman *et al* (2004) definiram os critérios morfológicos de ASC-US de forma semelhante ao ASCUS das versões iniciais do Sistema Bethesda (conforme já foi descrito anteriormente). Nos preparados em meio líquido, os mesmos critérios foram utilizados (Sherman *et al*, 2004).

Apesar destes critérios diagnósticos estarem bem estabelecidos, definir uma citologia como ASC-US ou “negativo para malignidade” pode ser muito difícil quando há alterações inflamatórias, degenerativas ou dessecação com aumento nuclear, sendo de extrema importância conhecer a história clínica da paciente. Note-se, ainda, que os diagnósticos de ASC-US podem diferir entre os laboratórios, por diferenças nas técnicas de coloração e preparação das lâminas (Sherman *et al*, 2004).

Os critérios morfológicos para ASC-H são mais variados e compreendem padrões de metaplasia escamosa atípica imatura, nos quais as células são isoladas ou em pequenos fragmentos de menos de dez células e possuem o mesmo tamanho das células metaplásicas, com núcleo 1,5-2,5 vezes maior que o normal, além de possuírem grande relação núcleo/citoplasma assim como na citologia HSIL. Algumas vezes, o padrão das células lembra o das células glandulares atípicas (*Atypical Glandular cells - AGC*), com perda da polaridade, citoplasma denso e formato poligonal, porém os bordos lembram uma célula escamosa. Em meio líquido, estas células parecem menores, com núcleo 2 a 3 vezes maior que o núcleo de um neutrófilo (Sherman *et al*, 2004).

Na condição de atrofia com degeneração, que ocorre comumente em mulheres na pós-menopausa, as células são pequenas e há aumento da relação núcleo/citoplasma, podendo as células tornarem-se parecidas com as de HSIL.

Em suma, as alterações hormonais e as alterações de reparo atípicas podem levar a interpretação tanto de ASC-US quanto de ASC-H, mas tanto o número de células atípicas quanto a história clínica de cada paciente são fatores levados em conta na interpretação final do citopatologista (Davey, 2005).

De forma mais simplificada, Berek (2003) definiu o diagnóstico citológico ASC-H como alterações celulares que se assemelham às lesões de alto grau, faltando critérios definitivos para tal.



As figuras 3 e 4 ilustram uma citologia de células escamosas normais e uma de citologia sugestiva de ASC-H.

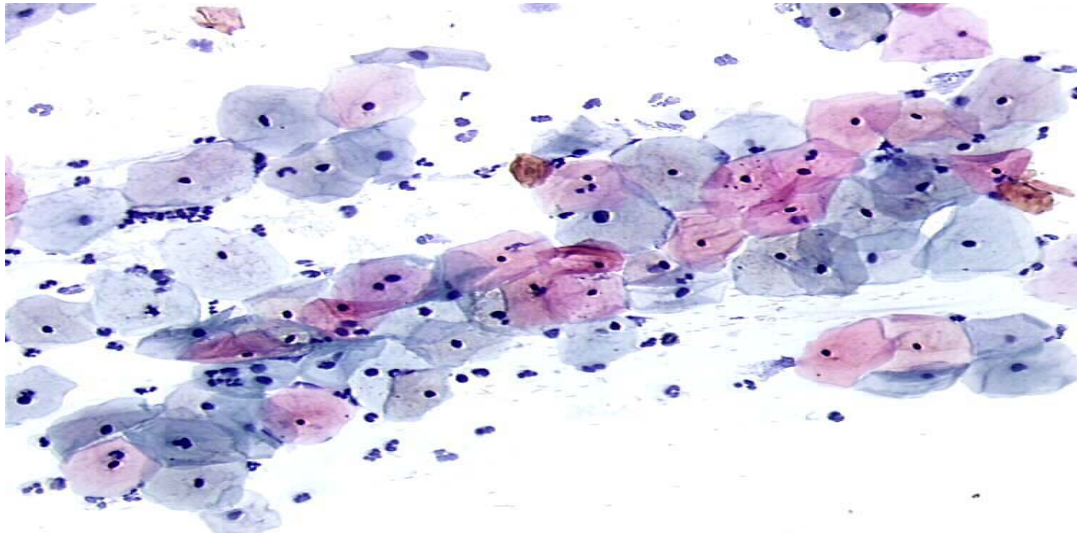


Figura 3 – Microfotografia de células escamosas intermediárias e superficiais normais da ectocérvice (<http://screening.iarc.fr/atlascyto>).

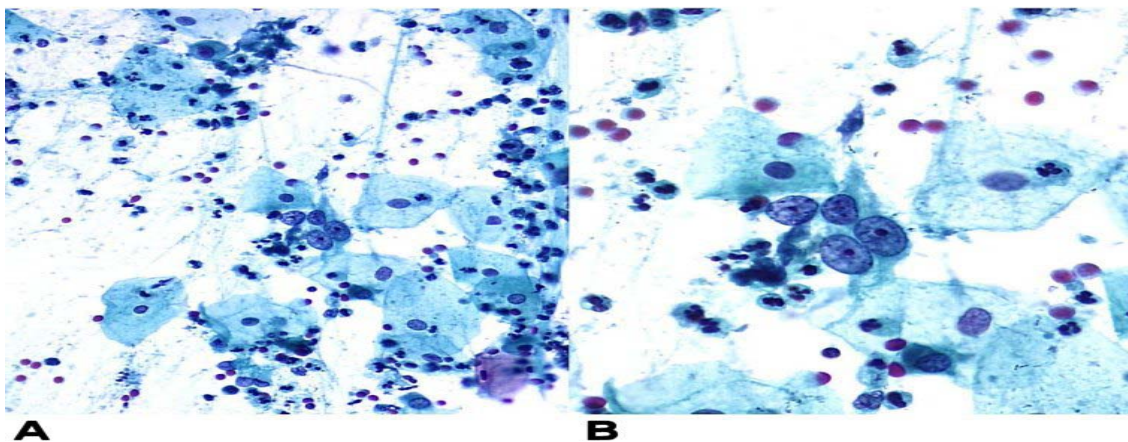


Figura 4 - Microfotografia de células imaturas atípicas com núcleos e nucléolos aumentados de tamanho em 20 e 40 x, respectivamente, categorizadas como ASC-H (<http://screening.iarc.fr/atlascyto>).

#### 4.6 – Conduta na citologia ASC-H

Tanto o consenso da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology – ASCCP*), em 2002 e 2007, quanto a Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais e Condutas Preconizadas, em 2002 e 2006, recomendam a colposcopia imediata nos casos de citologia ASC-H. O que justifica esta conduta é o valor preditivo positivo para HSIL ser maior na citologia ASC-H, quando comparado à citologia ASC-US (Wright *et al*, 2002; Wright *et al*, 2007; Berek, 2003).

Na figura 5 expomos o fluxograma de condutas recomendado pelo Programa Viva Mulher, vinculado ao Ministério da Saúde.

O consenso da ASCCP recomenda que, não se encontrando HSIL, deve-se manter controle citológico em intervalos de 6 e 12 meses ou realizar teste de HPV oncogênico em 12 meses. Havendo positividade para HPV oncogênico ou anormalidade citológica que seja igual ou maior do que ASC-US, deve ser repetida a colposcopia. (Wright *et al.*, 2002; Cox, 2005).

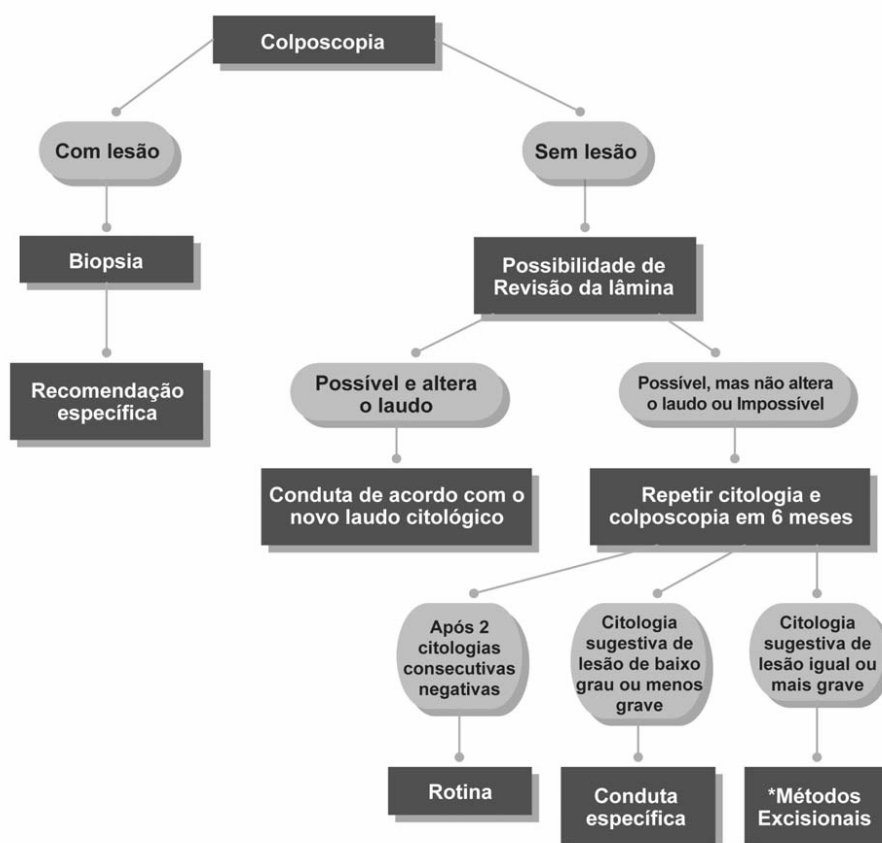


Figura 5 – Fluxograma de condutas na citologia ASC-H, de acordo com as recomendações do Programa Viva Mulher (MS/ INCA, 2006).

Apesar de haver maior risco para HSIL na citologia ASC-H do que na ASC-US, é menos provável encontrar lesão pré-invasiva na primeira, quando comparada à citologia HSIL. Assim, por este motivo, não confirmar lesão de alto grau na biópsia não tem justificado a realização de procedimento invasivo (Wright *et al*, 2002).

Ainda há dúvidas sobre o intervalo de tempo ideal para a repetição da citologia e a quantidade de citologias negativas necessárias para que a paciente possa retornar ao rastreio após uma citologia alterada (Wright *et al*, 2002; Nazzari *et al*, 2003). O que se tem recomendado, e aceito, é a repetição citológica semestral até dois exames negativos (Wright *et al*., 2007; MS/INCA, 2006).

Outros autores têm questionado a colposcopia imediata diante da citologia ASC-H. Srodon *et al* (2006) analisaram a utilidade do teste de HPV oncogênico na citologia

ASC-H, como triagem para a colposcopia, demonstrando que a prevalência do HPV na citologia ASC-H é maior do que na citologia ASC-US, porém menor que na citologia HSIL. No seu estudo, em 96 pacientes com citologia ASC-H, encontraram prevalência de 40% (18/45 - IC 95%, 25,7-54,3%) de lesão de alto grau quando o teste de HPV se mostrou positivo. Em contrapartida, a prevalência da lesão de alto grau nos casos HPV-negativos foi de 4,5% (1/22 - IC 95%, 0,0-13,2%). Contudo, somente os casos com diagnóstico histológico e teste de HPV positivo foram considerados no primeiro grupo, indicando a possibilidade de viés de seleção. As citologias do estudo foram revisadas por apenas um citopatologista, visando reproduzir o que ocorre na prática diária de muitos centros, diferentemente do ocorrido no consenso entre patologistas do estudo ALTS.

Sendo o diagnóstico ASC pouco reprodutível, como será demonstrado mais adiante, o método de revisão das lâminas do estudo pode reduzir a confiabilidade, tanto do diagnóstico citológico, quanto dos seus resultados.

No estudo de Sherman *et al.*(2006), em que se utilizaram dados do estudo ALTS, a positividade para HPV oncogênico foi alta (84%), com declínio após os 35 anos (40%).

Rowe *et al* (2003) encontraram prevalência de 37,5% (6/16 IC 95%,13,8 – 61,2) de HPV oncogênico na citologia ASC-H. O ponto de corte para detecção de HPV oncogênico, mais elevado do que o recomendado, pode ter contribuído para a prevalência mais baixa encontrada.

Em resumo: os estudos têm demonstrado diminuição da prevalência da infecção pelo HPV com o avançar da idade, tanto na citologia com diagnóstico ASC-US quanto ASC-H, estando diretamente relacionado à redução da prevalência de NIC em ambas as citologias. Logo, parece que indicar colposcopia imediata para mulheres jovens com

ASC-H é justificado, mas para mulheres na peri e pós-menopausa talvez possa ser útil o seguimento citológico ou teste do HPV oncogênico (Sherman *et al*, 2006; Davey, 2005).

#### **4.6.1– Gestação e citologia ASC-H**

Diferentemente do que ocorre na citologia ASC-US - em que há recomendações clínicas para determinados grupos, como adolescentes, gestantes, pacientes imunossuprimidas e mulheres na menopausa - na citologia ASC-H a conduta que se tem recomendado é única, ou seja, colposcopia imediata. Poucos trabalhos descrevem a citologia ASC-H em gestantes e as recomendações seguem as do consenso norte-americano (Wright *et al*, 2007)

Onuma *et al* (2006) estudaram as gestantes com citologia ASC-H e analisaram sua importância clínica, além de identificar características citomorfológicas que pudessem prever a presença de lesão intra-epitelial neste grupo de mulheres. Foram identificados 60 casos com citologias ASC-H em gestantes no período da pesquisa. Destes, 51 (83%) pacientes tiveram seguimento citológico ou diagnóstico histológico em no máximo dois anos após a citologia alterada. Dos que tiveram histologia (4/30), encontrou-se prevalência de HSIL de 13% (IC 95%, 0,97-25,03).

Os autores levantam a possibilidade de erros de interpretação citológica devido às alterações celulares fisiológicas da gravidez, como a maior presença de células metaplásicas com alterações inflamatórias e reacionais que, contribuindo para o diagnóstico de ASC-H, poderiam explicar o baixo valor preditivo para HSIL.

Com base nestes resultados, os autores sugerem que uma postura mais conservadora possa ser adotada durante a gestação.

#### 4.7 – Prevalência de HSIL e Câncer cervical na citologia ASC-H

Revisando a literatura, encontramos artigos na base de dados do PubMed que buscavam a prevalência de HSIL e câncer na citologia ASC-H. Estes estudos, de desenho transversal, estão resumidos no Quadro 2 e detalhados no texto que se segue.

Torna-se importante ressaltar que alguns destes estudos apresentam viés de seleção, uma vez que incluíram apenas os casos com diagnóstico histológico. Assim, seus resultados tendem a elevar a prevalência, por haver uma maior probabilidade de serem biopsiados os casos com aspectos mais marcantes e, portanto, com maior gravidade. A maioria dos estudos não considerou no diagnóstico o seguimento citológico e/ou colposcópico.

No estudo de Selvaggi (2003), somente os casos que apresentaram diagnóstico histológico obtido por biópsia, curetagem endocervical ou conização dentro do prazo de três meses da citologia foram incluídos no estudo. A prevalência de HSIL encontrada foi de 68% (IC 95%, 48,51-87,49%). A alta prevalência de lesão de alto grau pode ser justificada pelo fato de os autores terem considerado somente casos com espécime histológico, caracterizando um viés de seleção. Os três casos não incluídos não foram detalhados pelo autor. Se fosse recalculada a prevalência para HSIL com todos os 25 casos, ainda assim a prevalência seria alta (60%). A amostra pequena (n= 25) confere imprecisão para a medida. Além disto, as pacientes do estudo eram todas jovens (19 a 34 anos), com maior possibilidade de se encontrar uma lesão precursora.

Quadro 2 – Estudos sobre Prevalência de HSIL e câncer do colo nas citologias ASC-H encontrados no PubMed entre 2003 e 2007.

AUTOR, ANO	PERÍODO DO ESTUDO	CASOS ASC-H EM RELAÇÃO AO TOTAL DA AMOSTRA	CASOS ASC-H INCLUÍDOS	PREVALÊNCIA DE HSIL E CÂNCER POR DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO N (% IC 95%)
Selvaggi, 2003	03/2002 a 09/2002	25 casos (0,27%)	22 casos	15 HSIL (68% 48,51 – 87,49)
Alli & Ali, 2003	01/1996 a 12/1998	257 casos (0,6%)	72 casos	19 HSIL (26,39%* IC 95% 16,1 – 36,5)
Louro <i>et al</i> , 2004	01/2000 a 12/2000	368 casos (0,84%)	218 casos	79 HSIL (36,2%† IC 95% 29,8 – 42,6) 4 casos de câncer (1,83% IC 95% 0,05 – 3,61)
Wang <i>et al</i> , 2004 (Resumo)	-	-	254 casos ASC-H 627 casos ASC-US	48 HSIL na citologia ASC-H (18,9% IC 95% 14,1 – 23,7) 32 HSIL na citologia ASC-US (5,2% IC 95% 3,5 a 6,9)
Duncan & Jacob, 2004	10/2002 a 03/2004	414 casos (0,69%)	99 casos	40 HSIL (40,4% IC 95% 30,73 – 50,07)
Simsir <i>et al</i> , 2005	01/1998 a 08/2003	307 casos (total de casos não informado)	234 casos antes de 2001 73 casos após 2001	29,0% (IC 95% 23,19 – 34,81) 39,7% (IC 95% 28,48 – 50,42)
McHale <i>et al</i> , 2007	01/2003 a 01/2005	488 casos (0,58%)	229 casos	28 HSIL (12,2% IC 95% 8 – 17)

\*Os resultados do estudo de Alli & Ali foram recalculados à partir dos dados existentes. A prevalência descrita para HSIL foi de 51% (IC 95% 34,89 – 67,11);

†Os resultados do estudo de Louro *et al* foram recalculados à partir dos dados existentes. A prevalência descrita para HSIL foi de 45,9% (IC 95% 38,4 – 53,3) e para câncer foi de 2,3% (IC 95% 0,06 – 4,54).

Alli & Ali (2003) utilizaram o termo “metaplasia escamosa atípica não podendo afastar lesão de alto grau” (*Atypical Metaplastic Cells of Undetermined Significance – cannot rule-out high-grade squamous intraepithelial lesion – ASCUS-MI*) para

designar o atual diagnóstico citológico ASC-H. De forma independente e cega em relação ao desfecho, duas citopatologistas reclassificaram as lâminas com diagnóstico ASCUS-MI, identificando 257 casos. Foram incluídos no estudo somente os casos com seguimento histológico, perfazendo 72 casos. Destes, praticamente metade (35/72) teve a histologia negativa, enquanto os outros 37 casos tiveram uma distribuição semelhante entre NIC I (18/72) e NIC II/III (19/72). Neste estudo também foram considerados apenas os casos com espécime histológico. Esta limitação aumenta a prevalência de HSIL na amostra; outra limitação do estudo foi o fato de não ser mencionada a idade das pacientes.

No estudo de Louro *et al* (2003), após busca retrospectiva de casos com citologia ASC-H ou seu equivalente de células metaplásicas atípicas, encontraram 368 (0,84%) casos. Destes, 218 (59,2%) tinham seguimento histológico até um ano da citologia, 61 (16,6%) tinham citologia repetida e 89 (24%) casos foram considerados perdidos. A prevalência de lesão de alto grau encontrada, considerando-se apenas os casos com histologia, foi de 36,2% (79/218 - IC 95% 29,8-42,6%). A prevalência descrita pelos autores foi de 45,9%(IC 95%, 38,4-53,3%), uma vez que consideraram para o cálculo apenas os casos cuja biópsia foi positiva para SIL (79/172), aumentando a prevalência de doença. Como não foram descritos os motivos da perda, ou analisadas as diferenças entre casos perdidos e os que permaneceram no estudo, não podemos afirmar qual seria a real prevalência de doença, caso tivessem se mantido no estudo.

No estudo de Wang *et al* (2004<sup>2</sup>), 1.186 citologias com diagnóstico ASCUS (Sistema Bethesda 1991) foram reclassificadas de acordo com o Bethesda 2001, com os seguintes diagnósticos: 285 (24%) casos negativos; 627 (52,9%) casos ASC-US; 254 (21,4%) casos ASC-H; 16 (1,3%) casos LSIL; e 4 (0,3%) casos HSIL. Do total de

---

<sup>2</sup> Informações obtidas do resumo, pois o texto completo encontra-se em mandarim.



casos, 168 apresentavam resultado histológico. A distinção citológica mostrou maior risco de lesão de alto grau nos casos de ASC-H, de acordo com o que se espera ao empregar a classificação citológica do Bethesda 2001

Do total de casos ASC (881) após a reclassificação, 254 (28,8%) corresponderam a ASC-H, percentual maior do que descrevem os estudos (Wright *et al*, 2007), porém não dispomos da metodologia detalhada. Não temos informações sobre as mulheres que não foram submetidas à biópsia ou outro procedimento diagnóstico, podendo conferir viés de seleção.

No estudo de Duncan & Jacob (2004), das 414 citologias (0,69%) ASC-H encontradas no banco de dados, 104 casos possuíam diagnóstico histológico. Somente estes casos foram revisados e com a possibilidade de conhecimento das informações clínicas. Em 99 casos chegou-se a uma citologia de consenso, embora a metodologia da revisão não tenha sido detalhada. Como as pacientes vieram encaminhadas de vários centros, incluindo clínicas particulares, as condutas não seguiram uma uniformidade. Desta forma, desconhecemos os possíveis resultados das mulheres que não foram submetidas à biópsia. Outra limitação do estudo foi não informar a idade das pacientes. Houve um caso de carcinoma micro-invasor que foi incluído na prevalência da HSIL.

Simsir *et al* (2005) analisaram as citologias ASC antes e após a implantação do Sistema Bethesda 2001 no laboratório onde trabalhavam; retrospectivamente, identificaram amostras de citologias ASC de 1998 a 2003, na sua maioria obtidas de forma convencional. Como critério de inclusão para a citologia ASC-H foi necessário ter seguimento histológico, enquanto para as outras subcategorias de ASC utilizadas pelo laboratório antes da implantação do Sistema Bethesda 2001 (ASC favorecendo processo reacional, favorecendo baixo grau e ASC de significado indeterminado) foi necessário ter histologia ou pelo menos três citologias de controle com intervalo de 4 a

6 meses. Os autores descreveram que, após a implantação do Sistema Bethesda 2001, houve uma queda estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) na prevalência dos diagnósticos ASC, provavelmente após a eliminação da subcategoria ASC favorecendo processo reacional, que passou a ser considerada como negativa. O aumento da prevalência da lesão de alto grau para a citologia ASC-H de 29% para 40% foi estatisticamente significativo. Os autores concordam com a importância da subcategorização do Bethesda 2001 e sugerem um seguimento mais rigoroso do que o recomendado pelo consenso da ASCCP (Wright *et al*, 2002). Eles ainda demonstraram a prevalência de lesão de alto grau na citologia ASC-US após o Bethesda 2001, que foi de 3% (11/369). Porém, quando comparada ao período anterior, a diferença não foi significativa ( $p = 0,45$ ).

Uma vez que os critérios de inclusão para ASC-H (somente histologia), foram diferentes dos critérios para ASC-US (histologia ou seguimento citológico), pode ter havido viés de seleção favorecendo a prevalência maior de HSIL no grupo de citologias ASC-H. Além disso, deve-se ter cuidado ao comparar ASCUS (Sistema Bethesda 1991) com ASC-US (Sistema Bethesda 2001), pois estes apresentam significados clínicos diferentes.

McHale *et al* (2007) utilizaram, como critério de inclusão, ter citologia ASC-H com colposcopia. A citologia e a colposcopia, quando normais, foram repetidas aos seis e aos 12 meses. Foi considerado exame colposcópico normal a visualização da junção escamo-colunar (JEC) e a ausência de lesões ectocervicais. Foi definida, como desfecho do estudo, a lesão intra-epitelial de alto grau histológica até um ano da citologia.

Revisando o banco de dados, foram identificados 4.475 casos (5,3%) com citologia ASC-US e 488 (0,58%) casos com citologia ASC-H. Os autores revisaram os 488 casos com diagnóstico inicial de ASC-H; destes, somente 229 permaneceram com

este diagnóstico e foram avaliados com colposcopia. Neste primeiro exame, 23 pacientes (10%) apresentaram HSIL e foram tratadas por eletrocirurgia. Seis meses depois, das 206 pacientes sem HSIL inicial somente 134 realizaram o seguimento, detectando-se 5 (3,7%) casos de HSIL. Após um ano do resultado citológico, somente 59 mulheres foram ao último controle, não sendo evidenciado outro caso de HSIL. A explicação fornecida pelos autores para se encontrar prevalência menor do que a encontrada na literatura pode estar no tipo de população. As citologias foram realizadas em laboratórios da própria comunidade e não em centros especializados, sem um consenso de especialistas como no estudo ALTS; outro motivo foi a idade média, jovem, em torno de 24 anos. A perda de pacientes durante o seguimento, além de expressiva, (142 pacientes – 62% da amostra inicial) pode ter sido seletiva, prejudicando as conclusões do estudo.

#### **4.8 – Prevalência de HSIL e câncer cervical na citologia ASC-H em diferentes faixas etárias**

Alguns autores analisaram a citologia ASC-H em diferentes faixas etárias em relação à prevalência da lesão de alto grau, como segue resumido no Quadro 3 e detalhado no texto que se segue.

Segundo Lee *et al* (2006), vários estudos envolvendo o diagnóstico citológico de ASCUS (Sistema Bethesda 1991) foram realizados para definição de condutas em relação às faixas etárias. Nestes, encontraram menor prevalência de SIL em mulheres na peri e pós-menopausa. Porém, poucos estudos abordaram o efeito da idade e da prevalência de SIL na citologia ASC após o Sistema Bethesda 2001.

Quadro 3 – Estudos sobre prevalência de HSIL e câncer na citologia ASC-H em diferentes faixas etárias, encontrados no Pubmed entre 2003 e 2006.

AUTOR, ANO	PERÍODO DO ESTUDO	CASOS ASC-H EM RELAÇÃO AO TOTAL	CASOS ASC-H INCLUÍDOS	PREVALÊNCIA DE HSIL HISTOLÓGICO E CÂNCER EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS n (% IC 95%)
Lee <i>et al</i> , 2006	06/2001 a 12/2003	115 casos (0,2%)	66 casos	54,2 % (< 50 anos) 36,8 % (> 50 anos)
Louro <i>et al</i> , 2003	01/2000 a 12/2001	368 casos (0,84%)	159 casos (< 40 anos)  59 casos (> 40 anos)	66 casos HSIL – (41,5%, IC 95% 33,84 – 49,16) (< 40 anos)  13 casos HSIL - (22,0%, IC 95% 11,43 – 32,57) e 4 casos de câncer (6,8%, IC 95% 0,38 – 13,22) (> 40 anos)
Duncan & Jacob, 2004	10/2002 a 03/2004	414 casos (0,69%)	13 casos (> 55 anos)	6 casos (46,2% IC 95% 19,0 – 73,2)
Saad <i>et al</i> , 2006	01/2003 a 06/2004	250 casos acima dos 45 anos	217 casos; sendo 127 casos entre 45 e 55 a 90 casos acima dos 55 anos	28 casos dos 45 aos 55 anos (22% IC 95% 14,8 – 29,2)  5 casos acima dos 55 anos (5,6% IC 95% 0,85 – 10,35)

Segundo Lee *et al* (2006), vários estudos envolvendo o diagnóstico citológico de ASCUS (Sistema Bethesda 1991) foram realizados para definição de condutas em relação às faixas etárias. Nestes, encontraram menor prevalência de SIL em mulheres na peri e pós-menopausa. Porém, poucos estudos abordaram o efeito da idade e da prevalência de SIL na citologia ASC após o Sistema Bethesda 2001.

Estes autores analisaram a citologia ASC-H em relação à presença de HSIL e câncer em um grupo de mulheres abaixo e acima dos 50 anos, como forma de definir as condutas clínicas mais adequadas. Foram identificadas as citologias convencionais com diagnóstico de ASC, de acordo com o Sistema Bethesda 2001, de pacientes recebidas no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Médico de Samsung, Seoul, entre os anos 2001 e 2003. Foram excluídos os casos com história prévia de citologia ou histologia de lesão intra-epitelial, carcinoma ou infecção pelo HPV, totalizando 848 casos com diagnóstico de ASC-US e 66 casos ASC-H. As pacientes com citologia ASC-US foram submetidas a uma das três condutas aceitas no ALTS, enquanto as pacientes com citologia ASC-H foram submetidas a colposcopia imediata. Foi realizada biópsia de todas as lesões suspeitas de neoplasia ou nos quatro quadrantes, próximo a JEC, quando o exame foi normal (sem lesão colposcopicamente visível).

Houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de HSIL para a citologia ASC-US (17,9 x 8,7%  $p < 0,0001$ ), em mulheres com menos e mais de 50 anos de idade, respectivamente. Nas pacientes com citologia ASC-H, 43 das 60 mulheres submeteram-se à biópsia dirigida pela colposcopia, com prevalência geral para HSIL de 46,5%. (20/43 - IC 95% 31,59-61,41). A prevalência encontrada para câncer de colo foi de 7,0% (3/43 - IC 95% 0,0-14,63).

Foi encontrado um percentual maior de HSIL na faixa etária abaixo dos 50 anos, de 54,2% (13/24 - IC 95% 34,2- 74,1), quando comparado ao grupo com mais de 50 anos, de 36,8%, (7/19 - IC 95% 15,1 - 58,5), embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa ( $p = 0,48$ ). A prevalência de HSIL na citologia ASC-H levou em consideração somente os casos com espécime histológico, porém, houve biópsia de casos sem lesão visível na colposcopia, como forma de garantir o padrão-ouro (histologia). Este procedimento pode ter desviado sistematicamente os resultados,

reduzindo a prevalência real de lesões. Mesmo assim, a prevalência encontrada foi alta. Do ponto de vista ético, não nos parece adequada esta conduta. Como limitação do estudo, os colposcopistas não eram experientes, o que pode ter comprometido o desempenho diagnóstico deste exame.

No estudo de Louro *et al* (2003), houve uma análise da lesão de alto grau na citologia ASC-H em relação às faixas etárias abaixo e acima dos 40 anos. As citologias do estudo foram encaminhadas de várias localidades e as condutas não seguiram um padrão uniforme, mas sim à conduta de cada médico assistente. Desta forma, os autores acreditam que o grande percentual (16,6%) de repetições citológicas como conduta em mulheres com mais de 40 anos possa ser justificado pelo estudo ter ocorrido em um período anterior ao consenso da ASCCP em 2002 (Wright *et al*, 2002). Estas mulheres foram conduzidas de forma menos agressiva, não sendo indicada de forma imediata a colposcopia, como recomenda o consenso (Wright *et al*, 2002). Neste estudo houve maior detecção de HSIL em mulheres abaixo de 40 anos ( $p = 0,001$ ); entretanto, os quatro casos de carcinoma invasor ocorreram em mulheres acima dos 40 anos, como era de se esperar.

Duncan & Jacob (2005) encontraram prevalência de 46,2% (6/13 – IC 95% 19,0 – 73,2) para lesão de alto grau em mulheres na pós-menopausa. Porém, a amostra pequena e o cálculo da prevalência baseado somente nos casos com histologia diminuem a confiabilidade do resultado encontrado.

Saad *et al* (2006) encontraram prevalência de 5,6% (5/90 - IC 95%, 0,8 – 10,3) de HSIL na pós-menopausa (acima dos 55 anos) e 22,0% - (28/127 - IC 95%, 14,8-29,3) na peri-menopausa (45-55 anos), com uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ). Diferentemente dos outros estudos, os autores utilizaram como padrão-ouro para diagnóstico de alto grau tanto a histologia quanto a citologia de alto grau, obtida no

seguimento. Apesar destes achados, eles sugerem a realização de mais estudos sobre o assunto, para que condutas diferenciadas possam ser adotadas em mulheres de diferentes faixas etárias.

#### **4.9 - Estudos de concordância e discordância citológica intra e interobservador e variabilidade dos resultados na citologia de células escamosas atípicas**

A variabilidade na prevalência das lesões intra-epiteliais escamosas, em pacientes com diagnóstico citológico de ASC-H, encontrada nos estudos citados, pode ser explicada, em parte, pela variação morfológica para este diagnóstico (Louro *et al*, 2003). Além disto, os testes diagnósticos estão sujeitos a algum grau de subjetividade do observador (Stoler & Schiffman, 2001).

Chivukula & Shidham (2006) revisaram padrões citomorfológicos de 161 lâminas, interpretadas como ASC-H, e correlacionaram com os resultados de biópsias disponíveis até três meses após a citologia. Morfologicamente, encontraram padrão de processo reacional, de reparo, de atrofia, padrão indeterminado e de lesão de alto grau, ou seja, uma variação de aspectos que demonstra a grande dificuldade no estabelecimento do diagnóstico.

Os estudos encontrados sobre revisão citológica se baseiam na necessidade de conhecer o grau de concordância e discordância intra e interobservador. Em relação à citologia de atipias indeterminadas, os estudos têm demonstrado grande variação entre os diversos autores.

O estudo ALTS demonstrou baixa reprodutibilidade dos diagnósticos ASCUS, com 43% de concordância entre a revisão pelos centros clínicos e o grupo de controle de qualidade em patologia.

O estudo BIRST (*The Bethesda Interobserver Reproducibility Study*) ocorreu após a implantação do Sistema Bethesda 2001, porém antes da publicação do atlas correspondente. Seu objetivo foi avaliar, através de 77 fotos, disponíveis na Internet, o grau de reprodutibilidade citológica entre citotécnicos e citopatologistas, provenientes de um grupo heterogêneo em relação ao tempo de experiência e tempo dedicado ao trabalho em citopatologia. Estes resultados foram então analisados por modelos estatísticos. As fotos utilizadas foram descritas como contendo diagnósticos “clássicos” e “*borderline*” (limitrofes), permitindo, na maior parte dos casos, somente um diagnóstico pelos participantes. Estes resultados foram então confrontados com os do grupo de especialistas que participaram do Sistema Bethesda 2001.

O grau de concordância tanto dos citotécnicos quanto dos citopatologistas americanos com o grupo de especialistas do Sistema Bethesda foi relativamente baixo, sendo 57% para o primeiro grupo e 53,4% para o segundo grupo. O tempo de experiência foi extremamente significativo para ambas as categorias de profissionais, porém os resultados diferiram em relação ao diagnóstico citológico, sendo a categoria ASC a de pior reprodutibilidade. Apesar disto, o estudo aprova a subdivisão de ASC, uma vez que grande parte das citologias interpretadas pelos especialistas como ASC-US teve a interpretação pelos participantes como citologias negativas, ASC-US e LSIL, e grande parte dos diagnósticos ASC-H foram classificados pelos participantes do estudo como diagnósticos negativos, ASC-H e HSIL.

Vaucher *et al* (2006) estudaram a concordância citológica entre dois observadores, que revisaram de forma independente 45 esfregaços ASC-US (de acordo com o Sistema Bethesda 2001), encontrando concordância de 77,8% (índice kappa = 0,39) para este diagnóstico. A concordância para ASC-US neste estudo foi considerada moderada do ponto de vista estatístico, indicando uma boa interação dos alunos entre si,



estando de acordo com os trabalhos publicados sobre controle de qualidade em torno de 80%, segundo os autores. Eles enfatizam que a experiência do observador é um dos fatores mais importantes para o diagnóstico citológico adequado.

Sebastião *et al* (2004) apontam como possíveis fatores para a variabilidade dos resultados: a formação profissional individual, a sobrecarga de trabalho, a dificuldade diagnóstica inerente à categoria de atipias indeterminadas, sendo, portanto, extremamente necessário o bom relacionamento entre o ginecologista e o citopatologista na busca pelo exame de qualidade.

## **5 – Hipótese**

A prevalência da lesão intra-epitelial de alto grau na citologia de ASC-H encontra-se em torno de 40%.

## **6 - Material e Método**

### **6.1 - Desenho**

Trata-se de estudo de corte transversal com coleta de dados retrospectiva.

### **6.2 – Período**

Agosto de 1998 a setembro de 2007.

### **6.3 - População do estudo**

Os casos com diagnóstico citológico ASC-H e ASC-US foram incluídos a partir de duas fontes (maiores detalhes na figura 6):

1- Através do banco de dados do Setor de Patologia Cervical do IFF foram identificados os casos de citologias ASCUS recebidas pelo SITEC, com pelo menos dois exames alterados (ASCUS/ASCUS, AGUS/ASCUS , LSIL/ASCUS) com intervalo de seis meses, no período de agosto de 1998 a maio de 2006 e que foram revisados conforme detalhamento a seguir.

2 - Novos casos de ASC-H e ASC-US do SITEC, recebidos a partir de Junho de 2006, e alguns casos recebidos a partir de Janeiro de 2004, que já continham na observação citológica a possibilidade da presença de lesão intra-epitelial de alto grau.

Os novos casos recebidos a partir de junho de 2006 seguiram as recomendações do Programa Viva Mulher (MS/INCA, 2006) Em relação à citologia ASC-US, houve necessidade de pelo menos dois exames alterados com intervalo de seis meses, com os mesmos critérios de encaminhamento da citologia ASCUS. Para os casos ASC-H foi necessário somente um exame para encaminhamento imediato para colposcopia.

O SITEC é um laboratório de grande porte que está vinculado ao INCA, responsável pela emissão de laudos citológicos para 21 municípios do Estado do Rio de Janeiro, sendo a maior parte (em torno de 75% dos exames), para o Município do Rio de Janeiro. O Laboratório possui controle interno de qualidade, baseado nas recomendações do MS, ou seja, os casos duvidosos ou positivos analisados pelos citotécnicos são revisados pelos citopatologistas. Outra forma de controle interno, é a revisão de 10% dos casos negativos diagnosticados pelos citotécnicos.

As pacientes que realizam seus preventivos pelo SITEC são usuárias dos postos municipais de saúde; desta forma, acredita-se que esta amostra seja representativa das demais usuárias do SUS no Município do Rio de Janeiro, em relação à prevalência de doença pré-invasiva.

#### **6.4 - Critérios de inclusão**

Foram incluídos os casos ASC-H e ASC-US, identificados pelas duas fontes, até setembro de 2007.

#### **6.5 - Critérios de exclusão**

Mulheres histerectomizadas previamente ao diagnóstico citológico, portanto, com citologia somente vaginal.

#### **6.6 - Metodologia de revisão das lâminas ASCUS**

Das 370 lâminas identificadas como ASCUS pelo SITEC, somente 203 foram revisadas por duas citopatologistas deste laboratório. As 167 lâminas não puderam ser aproveitadas, ou por não terem sido encontradas no SITEC com a mesma numeração do banco de dados da patologia cervical, ou por estarem danificadas devido à quebra,

descoloração ou dessecamento, segundo informação das próprias citopatologistas. Ainda, duas citologias não foram revistas, por possuírem diagnóstico original diferente de ASCUS.

A revisão dos casos ASCUS elegíveis foi realizada por duas citopatologistas deste laboratório, de forma independente e sem conhecimento do diagnóstico final. Ambas tiveram acesso às informações clínicas e sócio-demográficas, quando disponíveis - tais como idade, condições clínicas, citologias prévias ou tratamentos anteriores - descritos nos pedidos de colpocitologia, de forma a reproduzir o diagnóstico da prática clínica. Estes casos foram analisados segundo a terminologia recomendada pelo Sistema Bethesda 2001 e de acordo com a Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos em uso atual pelo SITEC (MS/ INCA, 2006).

Os casos de concordância nos diagnósticos ASC-H ou ASC-US nesta etapa foram incluídos. Os casos de concordância com outros diagnósticos foram desconsiderados.

Os casos de discordância foram revisados em conjunto pelas duas citologistas, em busca de consenso. Os diagnósticos de ASC-H ou ASC-US resultantes deste consenso foram incluídos. Os novos casos de concordância com outros diagnósticos foram desconsiderados. Nos casos em que persistiu a discordância entre as duas citologistas, estes foram revisados em conjunto com uma terceira citopatologista, também do SITEC, em busca de uma citologia de consenso. Os diagnósticos de ASC-H ou ASC-US resultantes deste consenso foram incluídos. Os demais foram desconsiderados.

Esta metodologia de revisão — por mais de um citopatologista, de forma independente e cega em relação ao desfecho e à busca do diagnóstico de consenso — foi empregada por outros autores, dentre eles Collaço (2002), na sua tese de doutorado

sobre monitoramento externo de qualidade em citopatologia, de citologias oriundas do SUS. Também Amaral *et al* (2003) revisaram lâminas de forma independente e cega, por dois citopatologistas, e nos casos discordantes um terceiro citopatologista chegou a um diagnóstico de consenso com os anteriores.

### **6.7 – Diagnóstico final**

Estas informações foram buscadas no banco de dados do Setor de Patologia Cervical do IFF e confirmadas através da análise dos prontuários médicos.

Os exames colposcópicos foram realizados segundo a técnica preconizada por Cartier (1994), por médicos residentes em ginecologia e em patologia cervical, sob supervisão de colposcopista experiente. Quando houve necessidade de biópsia, esta foi realizada sob visão colposcópica, utilizando-se eletrodo em alça circular de 0,5 cm de diâmetro ou alça quadrada, ou ainda, por meio de pinças de saca-bocado, sempre sob anestesia local.

A terminologia colposcópica utilizada seguiu a Terminologia Internacional de Barcelona de 2002 (Walker et al, 2003). Esta considera como exame satisfatório, a visualização de toda a Zona de Transformação (ZT). A colposcopia é dita insatisfatória quando a ZT tem um componente endocervical que não é totalmente visível. A colposcopia também é dita insatisfatória em casos de inflamação, trauma e atrofia intensos que prejudiquem o exame, e na ausência do colo (congenita ou adquirida).

Na tentativa de visualizar a JEC e tornar o exame satisfatório, sugere-se um período curto de estrogênio-terapia sistêmica (oral) com estrogênios equinos conjugados na dose de 0,625 mg pelos 10 dias que antecedem o exame, ou estrogênio-terapia tópica quando a atrofia intensa prejudica o exame do epitélio (Cartier, 1994).

Todas as avaliações histológicas obtidas por biópsia, LLETZ ou cone, foram realizadas por patologistas experientes do Departamento de Anatomia Patológica do IFF. Os casos com histologia negativa ou LSIL receberam alta para Unidade Básica de Saúde ou realizaram pelo menos um controle cito-colposcópico em seis meses.

Os casos de HSIL na biópsia com colposcopia satisfatória e JEC até o primeiro centímetro do canal cervical foram submetidos a LLETZ pela técnica descrita por Prendiville (1995). Quando a biópsia identificou lesão de alto grau com colposcopia insatisfatória, as pacientes foram submetidas a conização a frio ou eletrocirúrgica, também pelas técnicas descritas por Prendiville (1995).

#### **6.7.1 - Critérios de diagnóstico**

Quando houve histologia, consideraram-se os seguintes diagnósticos histológicos:

- Cervicite, hiperplasia basal, e metaplasia escamosa foram considerados negativos,
- Infecção pelo HPV e NIC I foram consideradas como lesão de baixo grau (LSIL),
- NIC II e NIC III foram consideradas como lesão de alto grau (HSIL), e
- Carcinoma escamoso invasor, sendo estes dois últimos de interesse para este estudo.

Consideramos como padrão-ouro o diagnóstico histológico e quando este não estava disponível, por não ter sido realizado, consideramos o seguimento cito-colposcópico.

Nos casos com histologia, consideramos o diagnóstico final aquele de maior gravidade. Nos casos em que não foi obtido espécime histológico, os achados colposcópicos menores foram considerados como indicativos de LSIL. Quando a colposcopia foi satisfatória sem alterações visíveis ou com alterações sugestivas de

metaplasia escamosa, a paciente foi considerada sem lesão. Quando a colposcopia foi insatisfatória, o resultado final foi baseado no aspecto colposcópico e na colpocitologia seis meses após.

### **6.8 – Perdas**

Consideramos perdas, aquelas pacientes cujo diagnóstico dependia do seguimento citológico e que não chegou a ocorrer e nos exames colposcópicos que foram prejudicados por atrofia ou processo inflamatório intensos.

### **6.9 - Cálculo do Tamanho Amostral**

Para o cálculo do tamanho amostral foi considerada a prevalência esperada de lesão de alto grau na citologia ASC-H em torno de 40%, com IC 95% entre 35 e 45%. Assim, seriam necessárias 92 pacientes (Epi-Info versão 6.04). Porém, foi utilizada uma amostra de conveniência, de acordo com a disponibilidade de casos no banco de dados, que preencheram os critérios de inclusão.

### **6.10 - Análise dos dados**

Os dados foram armazenados em banco de dados padrão Microsoft Access 2000. Foi realizado o cálculo do IC 95% para proporções, a partir da proporção descrita e do tamanho amostral, para a prevalência de HSIL na citologia ASC-H, de acordo com Sacket *et al* (2003). Para o cálculo da Razão de Prevalências de HSIL entre ASC-H e ASC-US e sua significância estatística, foi utilizado o programa EpiInfo (versão 6.04).



## **7 - Questões Éticas**

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira em Maio de 2007.

Por tratar-se de estudo transversal, no qual os dados foram extraídos do banco de dados ou dos prontuários de pacientes que já tiveram seu caso concluído ou que já receberam alta do ambulatório, não era cabível a aplicação de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Contudo, para os pacientes que ingressaram no ambulatório durante o período do estudo, foi oferecida a participação após terem lido, concordado e assinado o referido documento (Anexo 1).

## 8 – Resultados

No processo de identificação dos casos de ASC, foram obtidos 19 casos ASC-H e 56 casos ASC-US, na revisão pelas duas ou três citopatologistas (Anexo 2). Dos casos novos, encontrou-se 47 citologias ASC-H e 71 citologias ASC-US. Desta forma, obteve-se amostra final de 66 casos ASC-H e 127 casos ASC-US. Após algumas exclusões e perdas, obteve-se uma amostra final de 57 casos ASC-H e 108 casos ASC-US (Figura 6).

Ao final do processo de inclusão de casos e busca de resultados finais, foi encontrada prevalência de HSIL para a citologia ASC-H de 19,29% (IC 95% 9,05 – 29,55%), enquanto para ASC-US a prevalência foi de 1,85% (IC 95% 0,0 - 4,64%). Não houve casos de carcinoma micro-invasor ou invasor nesta amostra.

Para o cálculo da Razão de Prevalências (RP) de HSIL entre os casos com citologia ASC-H e ASC-US, utilizou-se o programa Epi-Info (versão 6.04). A RP encontrada foi 10,42 (IC 95% 2,39 – 45,47%)  $p = 0,0002617$ , ou seja, estatisticamente significativo. Desta forma, sendo este um estudo de prevalências, pode-se estimar que as mulheres com citologia ASC-H apresentaram cerca de dez vezes mais lesão intra-epitelial cervical de alto grau, em comparação às mulheres com citologia ASC-US (Tabela 2). Considerando a imprecisão desta medida na amostra, pode-se afirmar que este risco foi de, no mínimo, 2,39 vezes maior.

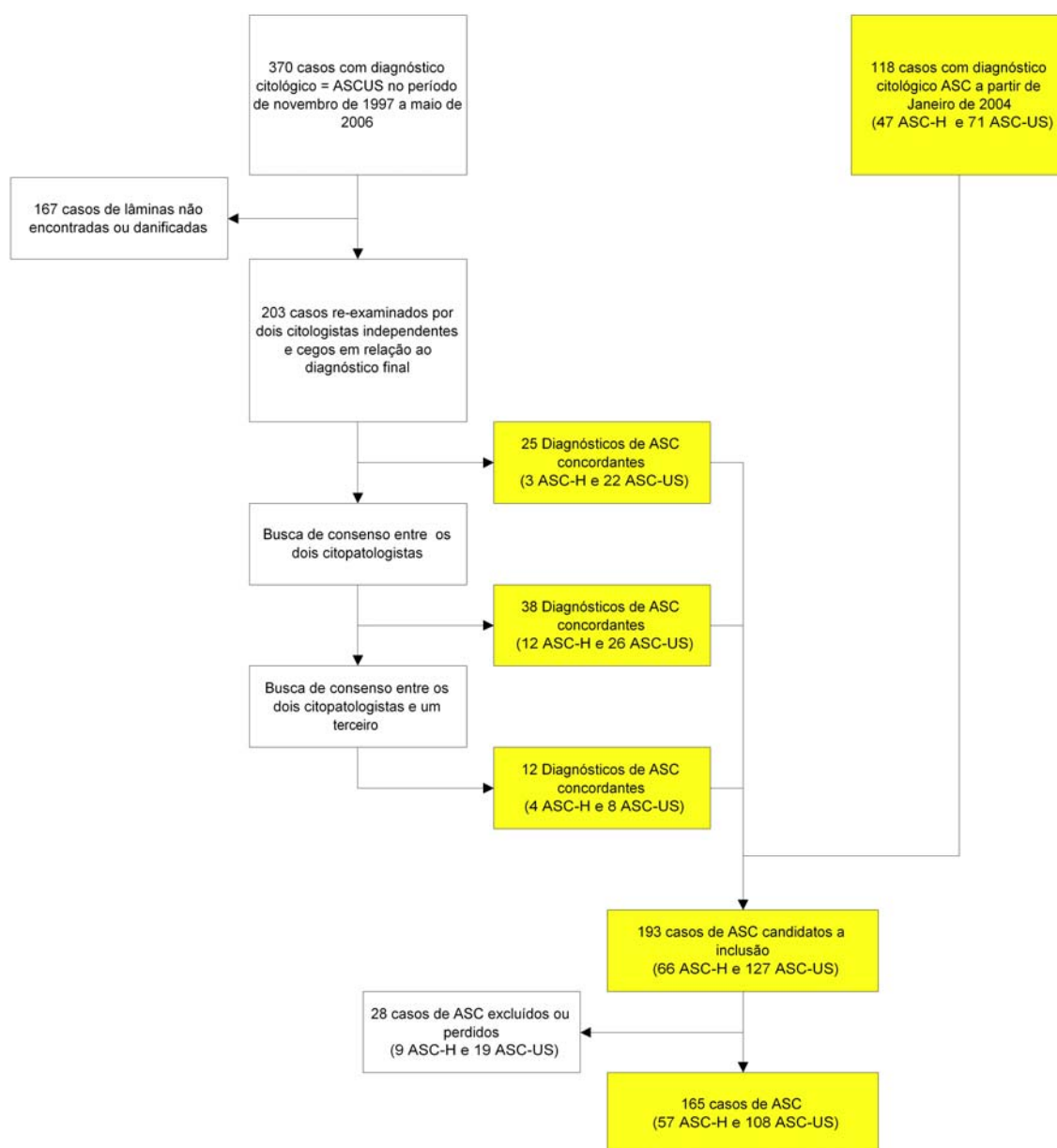


Figura 6 – Fluxograma demonstrativo do processo de identificação e inclusão de casos ASC.

Tabela 1 - Risco de HSIL na citologia ASC-H comparado com ASC-US, através do cálculo da Razão de Prevalências.

Citologia	HSIL	Outro diagnóstico	Total
ASC-H	11	46	57
ASC-US	2	106	108
Total	13	152	165

Caso se desejasse considerar somente os casos com diagnóstico histológico, para efeito de comparação com muitos estudos aqui mencionados, haveria 38 casos com citologia ASC-H, com prevalência de HSIL de 28,94% (IC 95% 14,52 – 43,36%).

Em relação à prevalência de HSIL na citologia ASC-H em diferentes faixas etárias, separamos dois grupos, sendo o primeiro de mulheres até 50 anos de idade e o segundo acima dos 50 anos. Esta divisão baseou-se na idade da menopausa em torno dos 50 anos (Fernandes *et al*, 2004).

A prevalência de HSIL no primeiro grupo foi de 22,22% (10/45 – IC 95% 10,07 – 34,37), enquanto para o segundo grupo foi de 8,33% (1/12 – IC 95% 0,0 – 23,97). O cálculo da RP entre estas faixas etárias, utilizando o programa Epi-Info versão 6.04 foi de 2,67 (IC 95% 0,38 – 18,83) com  $p = 0,2786998$  (Tabela 2).

Tabela 2 – Razão de prevalências entre as faixas etárias a baixo e acima dos 50 anos, em relação a HSIL.

Faixa etária	HSIL	Outro diagnóstico	Total
< 50 anos	10	35	45
> 50 anos	1	11	12
Total	11	46	57

## 9 – Discussão

A prevalência de lesão de alto grau para a citologia ASC-H encontrada na amostra do presente estudo, em torno de 20%, mas com IC 95% (9,05 – 29,55%), mostra que estes resultados não diferiram muito do encontrado por outros autores, identificados na revisão bibliográfica (Quadros 2 e 3). As diferenças encontradas entre os nossos resultados e o de alguns outros estudos, podem ser explicadas pela diversidade de metodologias e condutas empregadas. Alguns autores não deixaram evidente a realização da colposcopia e seus resultados, considerando padrão-ouro somente os casos com diagnóstico histológico, o que pode ter contribuído para a maior prevalência da lesão de alto grau encontrada, entre 26% e 68,0% (Alli & Ali, 2003; Simsir *et al*, 2005; Duncan & Jacob, 2005; Louro *et al*, 2003; Selvaggi, 2003). O trabalho de McHale *et al* (2007) apresentou prevalência para SIL bem mais baixa do que a encontrada nos estudos citados (12,2%, IC 95% 8%-17%). Eles incluíram na análise dos resultados, além da histologia, a colposcopia satisfatória sem lesão, assim como em alguns dos casos da presente análise, o que pode ter contribuído para diminuir a prevalência de HSIL, aproximando-se dos resultados do nosso estudo. Uma diferença encontrada no estudo de McHale com o presente estudo, foi termos considerado também no diagnóstico, as colposcopias sugestivas de lesão de baixo grau e a colposcopia insatisfatória.

O estudo que mais se aproximou dos nossos resultados foi o de Wang *et al* (2004), porém com amostra cerca de dez vezes maior e considerando somente os casos com resultados histológicos. As lâminas de ASCUS (Sistema Bethesda 1991) foram revisadas de acordo com o Sistema Bethesda 2001, encontrando semelhanças com o presente estudo em relação à metodologia e prevalência de HSIL nas duas subcategorias

de ASC. Porém, como não foi possível o estudo do artigo na íntegra, desconhecemos detalhes sobre a metodologia de revisão das lâminas.

O presente estudo utilizou como padrão-ouro a histologia, quando realizado algum procedimento diagnóstico, e a colposcopia, ou colposcopia com citologia, nos casos em que não houve espécime histológico. Uma meta-análise para avaliação do desempenho da colposcopia como método-padrão aliado à histologia mostrou que a sensibilidade na distinção entre colo normal e colo com alterações variou entre 87-99%, sendo muito alta, mas com especificidade variável (23-87%). Mostrou que houve uma boa percepção na distinção de alterações sugestivas de carcinoma e lesão de alto grau, das lesões de baixo grau e colo normal (Mitchell *et al*, 1998). Desta forma, acreditamos que as colposcopias satisfatórias sugestivas de LSIL e as colposcopias insatisfatórias sugestivas de LSIL, com controle citológico negativo, dão grande probabilidade de ausência de HSIL, permitindo considerá-las em nossos resultados.

Como grande parte dos estudos considerou somente os casos com histologia, foi calculada também a prevalência da lesão de alto grau na citologia ASC-H (28,94% - IC 95% 14,52 – 43,36%) e encontrada prevalência próxima ou mesmo semelhante com a de alguns estudos, seja na estimativa pontual, seja considerando os valores do IC 95%.

Em relação às condutas clínicas adotadas após a citologia alterada de ASC-H, alguns estudos tiveram seguimento citológico, como foi o caso do estudo de Louro *et al* (2003), em torno de 16%, que atribuiu este percentual provavelmente por causa do estudo ter se iniciado antes do Consenso da ASCCP em 2001, o que pode ter contribuído para que pacientes mais idosas tenham sido conduzidas de forma menos agressiva. Lee *et al* (2006) excluíram casos com história prévia de citologia ou histologia de lesão intra-epitelial, câncer e infecção pelo HPV, podendo isto ter interferido nos resultados, uma vez que excluíram pacientes com maior risco de

desenvolver lesão de alto grau. Saad *et al* (2006) incluíram a citologia HSIL do seguimento (seis meses após citologia ASC-H), considerando-a também como diagnóstico definitivo. Como este fato ocorreu em apenas uma paciente, possivelmente não interferiu nos resultados do estudo.

No presente estudo não foram incluídas citologias de HSIL do seguimento (embora também não tenham ocorrido) como diagnóstico definitivo; nem excluídas pacientes com história prévia de infecção pelo HPV, NIC ou tratamento prévio que porventura estivessem descritos nos prontuários médicos.

Analisando-se as faixas etárias dos estudos mencionados anteriormente, percebe-se que prevalências maiores de lesão de alto grau foram mais frequentes em populações mais jovens. No estudo de Selvaggi (2003) a idade variou de 19 a 34 anos, enquanto no estudo de Louro *et al* (2003), os quatro casos de carcinoma invasor foram encontrados em mulheres com mais de 40 anos. Duncan & Jacob (2005) encontraram grande prevalência de HSIL na pós-menopausa (46,2%), mas não se pode inferir que a prevalência nesta população seja real, pois os autores consideraram somente treze mulheres nesta faixa etária e somente aquelas com resultado histológico. Este resultado difere bastante do encontrado por Saad *et al* (2006) de 6% de HSIL em mulheres acima dos 55 anos. Os resultados do presente estudo em relação à faixa etária, mostraram, assim como outros estudos que abordaram esta questão, que a lesão de alto grau foi mais prevalente na faixa etária mais jovem. Porém, ao calcular a razão de prevalências para faixa etária, não houve significância estatística.

Uma limitação do presente estudo foi a amostra pequena para mulheres na menopausa (N = 12) e a idade média encontrada de 39,2 anos (faixa de 17 a 68 anos), o que pode explicar, em parte, não ter ocorrido casos de câncer. De acordo com dados do INCA (2008), o pico de incidência do câncer do colo ocorre geralmente na faixa etária

de 45 a 49 anos. Além disso, a frequência de câncer nas citologias ASC é rara, em torno de 0,1 a 0,2% (Jones & Novis, 2000).

Trabalhos científicos a partir do ALTS, sugerem que o risco de HSIL ou câncer permanece maior entre mulheres com citologia ASC-H, comparativamente à citologia ASC-US, mesmo após uma colposcopia na qual não se visualize lesão ou cujo resultado histológico tenha sido lesão de baixo grau. Segundo Sherman *et al* (2006) isto corrobora com os achados de outros autores e demonstra a sensibilidade imperfeita da colposcopia, como método diagnóstico, em detectar lesões de alto grau pequenas ou focais, e a necessidade de um seguimento rigoroso diante da citologia ASC-H com colposcopia normal. Dados não divulgados do ALTS sugerem que amostras com pouca celularidade possam favorecer o diagnóstico citológico de ASC-H, em relação à citologia de HSIL (Sherman *et al*, 2006). Isto permite refletir que, talvez, fossem encontrados resultados diferentes no presente estudo se as mulheres com diagnóstico ASC-H fossem mantidas por mais tempo no seguimento cito-colposcópico.

O consenso da ASCCP de 2007, em relação às condutas clínicas diante da citologia de ASC-H, recomenda apenas a colposcopia como conduta imediata, não diferenciando as condutas por grupos, diferentemente das recomendações para as pacientes com citologia ASC-US (Wright *et al*, 2007).

No presente estudo houve apenas um caso de citologia ASC-H em gestante, com exame colposcópico considerado normal. Não houve casos de pacientes HIV positivas com citologia ASC-H, bem como casos de carcinoma invasor ou micro-invasor na citologia ASC. Assim, não é possível fazer inferências da prevalência de HSIL e câncer nestes grupos a partir da amostra.

Segundo Sherman *et al* (2001), o real significado da citologia ASC-H não foi ainda avaliado em grandes estudos multicêntricos, como foi na citologia ASCUS e,



provavelmente, será possível entender melhor esta citologia após mais estudos. Este mesmo grupo sugeriu que as mulheres mais jovens deveriam ser submetidas à colposcopia, mas que mulheres acima dos 35 anos poderiam se beneficiar do teste de HPV, necessitando para isto de mais estudos. Nesta mesma linha de pensamento, Liman *et al* (2005) encontraram boa associação entre teste de HPV negativo e ausência de lesão em mulheres com citologia ASC-H, considerando o teste como excelente preditor de ausência de doença. Sugerem que o teste possa servir de triagem, reduzindo os custos médicos e a necessidade de encaminhamento de 100% para a colposcopia. Porém, para tal conduta, há necessidade de se estabelecer uma relação custo-benefício.

São necessários estudos com amostras maiores e metodologias que incluam pacientes com exames colposcópicos sem lesões ou sem espécimes histológicos, para que seja possível se aproximar da prevalência real de HSIL e câncer neste grupo de mulheres. A divergência de resultados encontrados, principalmente em relação às mulheres na peri e pós-menopausa, demonstra a necessidade de mais estudos, para melhor conduzi-las.

Todas as pacientes do presente estudo que tiveram suas lâminas revisadas apresentaram pelo menos dois resultados alterados antes de serem encaminhadas ao IFF. Esta conduta seguia as recomendações do MS e permitia selecionar mulheres com maior risco de lesão intra-epitelial. Este critério de seleção para colposcopia pode aumentar a prevalência de lesão intra-epitelial escamosa nesta amostra, se comparado a estudos que encaminharam as pacientes para a colposcopia com apenas uma citologia de ASCUS, podendo configurar viés de seleção. Em todos os estudos analisados em que houve revisão das lâminas de ASCUS, de acordo com o Sistema Bethesda 2001, este critério não foi adotado ou mencionado.

As citologias do presente estudo foram todas convencionais, diferindo de alguns trabalhos que utilizaram a citologia em meio líquido. Não era objetivo deste estudo analisar o desempenho diagnóstico de acordo com a preparação dos espécimes citológicos; entretanto, Louro *et al* (2003) não encontraram diferença estatisticamente significativa em relação aos dois preparados. Já Sherman *et al* (2001) encontraram diferenças citomorfológicas e nos resultados histológicos, sugerindo maior facilidade de diagnóstico de ASC-H no preparado em meio líquido. Segundo estes autores, não há até o momento muitos estudos que tenham avaliado o desempenho diagnóstico da citologia convencional frente à realizada em meio líquido, o que impede de se levantar a possibilidade de viés de aferição no presente estudo.

Após a identificação dos casos ASCUS, houve uma perda inicial (antes da revisão pelos citopatologistas) de 167 casos, o que correspondeu a 45,13% . Esta perda foi aleatória e, provavelmente não interferiu nos resultados encontrados.

A adoção de critérios citomorfológicos de acordo com o Sistema Bethesda 2001 e a possibilidade de obter informações relevantes a cada caso, provavelmente refletem a realidade de muitos centros clínicos e laboratórios do país. Entretanto, a discussão dos casos discordantes entre duas ou três citopatologistas experientes, possivelmente aumenta a confiabilidade do diagnóstico citológico desta pesquisa.

De maneira semelhante, a revisão das lâminas ASCUS no estudo ALTS se deu por um grupo de patologistas experientes, o que ajudou a tornar os resultados mais confiáveis, dentre outros motivos já descritos.

As citologias de entrada do presente estudo foram realizadas em um único laboratório, considerado de referência no Rio de Janeiro, com citopatologistas experientes e com controle interno de qualidade, novamente ajudando a dar

confiabilidade aos resultados encontrados; porém, isto impede a generalização dos resultados para outras populações.

Em relação à citologia ASC-US, o presente estudo mostrou prevalência para lesão de alto grau bem menor do que para ASC-H, diferentemente do resultado encontrado para ASCUS no ALTS. Simsir *et al* (2005) encontraram prevalência de HSIL para ASC-US de 3% e risco de lesão de alto grau na citologia ASC-H dez vezes maior, comparado à citologia ASC-US, resultados estes parecidos com os desta pesquisa.

Apesar dos critérios citomorfológicos utilizados pela Nomenclatura Brasileira serem similares ao do Sistema Bethesda 2001, a nomenclatura utilizada no Brasil descreve a subcategoria ASC-US como células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas (MS/INCA, 2006), diferindo do significado clínico dos outros estudos, que enfatiza que não se pode afastar uma lesão intra-epitelial (Sherman *et al*, 2004). Desta forma, deve-se ter cuidado ao fazer comparações entre os resultados da citologia ASC-US de estudos nacionais e internacionais. Durante a pesquisa por estudos nacionais sobre a citologia ASC-H, notou-se que mesmo artigos ou teses recentes, datados de 2007 — ou seja, publicados após o Sistema Bethesda 2001 —, referem-se à citologia de células escamosas atípicas de significado indeterminado como sendo única, sem fazer a distinção entre ASC-US e ASC-H, o que dificulta a interpretação dos seus resultados.

A prevalência para HSIL encontrada no presente trabalho mantém a colposcopia imediata como uma das condutas recomendáveis.

A grande variação na prevalência de lesão de alto grau cervical para a citologia ASC-H encontrada na literatura internacional, reflete a dificuldade de seguir os critérios citomorfológicos já padronizados para esta categoria diagnóstica, com grande variação

intra e interobservador. Além disso, a diversidade de metodologias empregadas, seja considerando somente os casos com espécime histológico, seja considerando colposcopia sem lesão, ou citologia HSIL como diagnóstico definitivo, faz com que se torne necessário o uso dos critérios citomorfológicos padronizados para melhor definição de prevalência de HSIL e câncer nos casos de citologia ASC-H. Além disso, seria interessante investir na melhoria do desempenho diagnóstico da citologia, através da implantação e melhoria do controle de qualidade nos laboratórios, assim como esperar a coleta adequada da citologia, com preparo adequado da lâmina, tratamento prévio de processos inflamatórios e recomendação de estrogenerioterapia local nas mulheres com sinais clínicos evidentes de atrofia genital. A boa interação clínico-citopatologista pode resultar em diagnósticos mais confiáveis.

## 10 – Conclusões

A prevalência de lesão de alto grau em pacientes com citologia ASC-H foi significativa. A divisão do diagnóstico ASC em subcategorias se mostrou com boa capacidade para discriminar a presença de lesões de alto grau. Desta forma, a recomendação de encaminhamento para colposcopia imediata nos casos ASC-H é justificável.

Não houve casos de carcinoma invasor ou micro-invasor no estudo.

A Razão de Prevalências demonstrou que a lesão de alto grau cervical foi cerca de dez vezes mais frequente na citologia ASC-H comparativamente à citologia ASC-US.

Em relação à idade, a lesão intra-epitelial escamosa de alto grau foi mais prevalente na faixa etária mais jovem, abaixo dos 50 anos. Porém, o cálculo da RP entre as faixas etárias abaixo e acima dos 50 anos não mostrou significância estatística.

## 11 - Referências Bibliográficas

Alli PM, Ali SZ. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance – Rule Out High –Grade Squamous Intraepithelial Lesion: Cytopathologic Characteristics and Clinical Correlates. *Diagn Cytopathol* 2003; 28 (6): 308-12.

Amaral RG, Santos SHR dos, Catharino JMR, Silva LCB da, Westin MCA, Cotta AC *et al.* Revisão rápida de esfregaços cervicais como método de garantia interna de qualidade. *J Bras Patol Med Lab* 2003; 39 (2):151-55.

Apgar BS, Zoschnick L, Wright TC Jr. The 2001 Bethesda System Terminology. *Am Family Phisician* 2003; 68 (10): 1992-98.

Barcelos ACM, Michelin MA, Adad SJ, Murta EFC. Significado clínico do achado citológico de células escamosas atípicas de significado indeterminado. *Femina* 2007; 35 (2): 83-7.

Berek JS. Simplification of the New Bethesda 2001 Classification System. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 Suppl 3: 2-5.

Bhanot UK. Atypical Squamous Cells: ASCUS is out! Now, ASC-US and ASC-H for Reporting of Cervical Cytology [letter]. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2006; 7: 161-2.

Cartier R, Cartier I. Displasias do epitélio pavimentoso – histopatologia. In: *Colposcopia Prática*. São Paulo: Ed Roca; 1994 .p.99-114.

Cartier R, Cartier I. Material, condições, técnica e indicações da colposcopia. In: *Colposcopia Prática*. São Paulo: Ed Roca; 1994. p. 27-40.

Chivukula M, Shidham VB. ASC-H in Pap test - definitive categorization of cytomorphological spectrum. *Cyto Journal* 2006: 3:14.

Collaço LM. Monitoramento externo da qualidade em citopatologia cérvico-vaginal [Tese de Doutorado]. Curitiba: Pós-graduação em Medicina Interna, Universidade Federal do Paraná; 2002.

Cox JT. Management of Women With Cervical Cytology Interpreted as ASC-US or as ASC-H. *Clin Obst Gynecol* 2005; 48 (1): 160-177.

Davey DD. Cytopathology Update on Atypical Squamous Cells. *J Low Genit Tract Dis* 2005; 9 (2): 124-129.

De Palo G, Vecchione A. Neoplasia intra-epitelial do colo uterino. In: *Colposcopia e Patologia do Trato genital Inferior*. Rio de Janeiro: Ed Médica e Científica;1996 .p.265-311.

Derchain SFM, Longatto Filho A, Syrjanen KJ. Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27 (7): 425-33.

Duncan LD, Jacob SV. Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude a High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: The Practice Experience of a Hospital-Based Reference Laboratory With This New Bethesda System Diagnostic Category. *Diagn Citopathol* 2004; 32 (4): 243-246.

Fernandes CE, Baracat EC, Lima GR de, editores. Climatério. Aspectos Conceituais e Epidemiologia. In: *Climatério. Manual de Orientação*. Febrasgo. São Paulo: Ponto; 2004.

Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2008. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/conteúdo-view.asp?ID=5> (acessado em Janeiro/2008).

Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a college of American pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124: 665-71.

Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman M. Interim Guideline for Management of Abnormal Cervical Cytology. *JAMA* 1994; 271 (23): 1866-69.

Kurman RJ, Solomon D. Anormalidades das células epiteliais. In: *O Sistema Bethesda para o Relato de Diagnóstico Citológico Cervicovaginal. Definições, critérios e Notas Explicativas para Terminologia e Amostra Adequada*. Rio de Janeiro: Revinter; 1997.p. 28-41.

Lee S-J, Jung KL, Lee J-W, Song SY, Kim B-G, Lee J-H et al. Analyses of atypical squamous cells refined by the 2001 Bethesda System: the distribution and clinical significance of follow-up management. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 664-9.

Liman AK, Giampoli EJ, Bonfiglio TA. Should women with atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, receive reflex human papillomavirus-DNA testing? *Cancer* 2005; 105 (6): 457-60.

Louro AP, Roberson J, Eltoun I, Chhieng DC. Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High-grade Squamous Intraepithelial Lesion. A Follow-up Study of Conventional and Liquid-Based Preparations in a High-Risk Population. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 392-7.

Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ *et al.* Identifying Women With Cervical Neoplasia: Using Human Papillomavirus DNA Testing for Equivocal Papanicolaou Results. *JAMA* 1999; 281 (17): 1605-10.

Martins LFL, Thuler LCS, Valente JG. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005; 27(8): 485-92.

Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BKS, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92 (4 part 2): 727-35.

McHale MT, Souther J, Elkas JC, Monk BJ, Harrison TA. Is Atypical Squamous Cells That Cannot Exclude High-grade Squamous Intraepithelial Lesion Clinically Significant? *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11 (2): 86-9.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais e Condutas Clínicas Preconizadas. 2002. <http://www.portalsbc.com.br/documentosNomenclaturaLaudos.pdf> (acessado em abril de 2006).

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. 2.ed – Rio de Janeiro: INCA, 2006.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Viva Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero – 2 fase de Intensificação. Relatório Preliminar. Rio de Janeiro: INCA, 2002.

Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91 (4): 626-31.

National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytological Diagnoses. *JAMA* 1989; 262 (7): 931-4.



Nazzal O, Reiner M, Abarzúa A, Liendo R, Palma C. Patologia Preinvasora del Cervix. *Rev chil obstet ginecol* 2003; 68 (3): 189-196.

Onuma K, Saad RS, Kanbour-Shakir A, Kanbour AI, Dabbs DJ. Clinical Implications of the Diagnosis “ Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion” in Pregnant Women. *Cancer Cytopatol* 2006; 108 (5): 282-7.

Prendiville W. Large loop excision of the transformation zone. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38(3): 622-39.

Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75(1): 131-3.

Rowe LR, Aldeen W, Bentz JS. Prevalence and Typing of HPV DNA by Hybrid Capture II in Women with ASCUS, ASC-H, LSIL and AGC on ThinPrep Pap tests. *Diagn Cytopathol* 2003; 30 (6): 426-32.

Saad RS, Dabbs DJ, Kordunsky L, Kanbour-Shakir A, Silverman JF, Liu Y *et al*. Clinical Significance of Cytologic Diagnosis of Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High Grade, in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 381-8.

Sacket DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB, editores. *Medicina Baseada em Evidências. Prática e Ensino*. Porto Alegre. Artmed, 2003.

Sebastião APM, Noronha L de, Scheffel DLH, Garcia MJ, Carvalho NS de, Collaço LM *et al*. Estudo das atípias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer Uterino do Paraná. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40 (6): 431-8.

Selvaggi SM. Reporting of atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) on cervical samples: It is significant? *Diagn Cytopathol* 2003; 29 (1): 38-41.

Sherman ME, Abdul-Karim FW, Berek JS, Powers CN, Sidawy MK, Tabbara SO. Atypical squamous cells . In: Solomon D, Nayar R, editors. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: definitions, criteria and Explanatory Notes*. New York: Springer-Verlag; 2004. p. 67-87.

Sherman ME, Castle PE, Solomon D. Cervical Cytology of Atypical Squamous Cells- Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (ASC-H). *Cancer Cytopathol* 2006; 108 (5): 298-305.

Sherman ME, Dasgupta A, Shiffman M, Nayar R, Solomon D. The Bethesda Interobserver Reproducibility Study (BIRST) A web-base Assessment of the Bethesda 2001 System for Classifying Cervical Cytology. *Cancer Cytopatol* 2007; 111 (1): 15-25.

Sherman ME, Solomon D, Schiffman M. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 386-94.

Shiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet* 2007; 370: 890-907.

Simsir A, Ioffe O, Sun P, Elgert P, Cangiarella J, Levine PH. Effect of Bethesda 2001 on reporting of Atypical Squamous Cells (ASC) with special emphasis on Atypical Squamous Cells-cannot rule out High Grade (ASC-H). *Diagn Citopathol* 2005; 34 (1): 62-66.

Solomon D, Davey D, Kurman R. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.

Srodon M, Dilworth HP, Ronnett BM. Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. Diagnostic performance, Human Papillomavirus Testing and Follow-up Results. *Cancer Cytopatol* 2006; 108 (1): 32-8.

Stoler MH, Schiffman M. Interobserver Reproducibility of cervical Cytologic and Histologic Interpretations: Realistic Estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285 (11): 1500-05.

The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188 (6):1383-92.

Vaucher R de A, Santos FR dos, Vargas VRA. Índice de concordância entre dois diferentes observadores na revisão de esfregaços citológicos cérvico-vaginais anteriormente diagnosticados como ASC-US: utilização da técnica convencional de Papanicolaou. *RBAC* 2006; 38 (1): 29-33.

Veiga FR, Russomano FB, Camargo MJ, Monteiro ACS, Reis A, Tristão MA. Prevalência das Lesões Intra-epiteliais de Alto Grau em Pacientes com Citologias com Diagnóstico Persistente de ASCUS. Rev Bras Ginecol Obstet 2006; 28(2): 75-80.

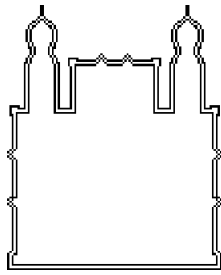
Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F et al. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2003; 101 (1): 175-77.

WangY, Bian ML, Liu J. Comment on diagnosis of atypical squamous cells using new the Bethesda System 2001. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2004; 39 (1): 27-9. (abstract)

Wright Jr. TC, Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. JAMA 2002;287 (16): 2120-29.

Wright Jr. TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson E J, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007; 197 (4): 346-55.

## Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Fernandes Figueira

“Risco de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau e câncer cervical nas pacientes com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau”

Pesquisador Responsável: Dra. Andréa Cytryn

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

Prontuário: \_\_\_\_\_

Seu exame preventivo mostrou uma alteração indeterminada (ASC-US / ASC-H) o que significa que o citologista (médico que estuda células) teve dúvidas em relação ao seu diagnóstico. Uma parte grande destes preventivos são na realidade exames normais, mas em pequena parte podem significar doenças do colo do útero.

Ao chegar no ambulatório de Patologia Cervical do IFF, será realizada a colposcopia. Se a mesma já foi realizada e tendo sido normal, a senhora tem permanecido em acompanhamento com preventivo e colposcopia para se ter certeza que não existem problemas no seu exame.

Se durante a colposcopia se encontrar alguma alteração, será necessária a realização de uma biópsia, que é a retirada de um pequeno pedaço do colo do útero e encaminhado para o Laboratório de Patologia para ajudar no seu diagnóstico. Pode ser necessário realizar uma pequena cirurgia que retira um pedaço maior do colo do útero.

Desejamos conhecer os resultados tanto das biópsias quanto das cirurgias que possam ser realizadas, pois assim, a senhora estará ajudando a contribuir para o nosso conhecimento, permitindo que cuidemos melhor da senhora e de outras mulheres.

Ao concordar participar do estudo, estará permitindo que as informações contidas no prontuário médico ou as informações que ainda possam surgir, estejam disponíveis por nós na pesquisa.

Poderá aceitar ou recusar participar do estudo, mesmo após ter iniciado o acompanhamento. Se não desejar participar, seu acompanhamento será normal, de acordo com as rotinas do ambulatório.

Todas as informações são confidenciais. Apenas as pessoas relacionadas ao estudo terão acesso às anotações médicas relacionadas ao seu problema, aos resultados e ao tratamento, porém, seu nome não constará dessas anotações.

Caso aceite participar do estudo, pedimos que assine abaixo, como forma de atestar que entendeu a pesquisa.

Atenciosamente,

Dra. Andréa Cytryn

Telefone: (21) 2554-1727 / 2554-1728

Av. Rui Barbosa, 716 – Flamengo – Rio de Janeiro/ RJ – 22.250-020

Aceito participar do Estudo de “Risco de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau e câncer cervical nas citologias com células escamosas atípicas, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau” após ter lido este documento, entendido e terem esclarecido minhas dúvidas.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_.

\_\_\_\_\_

Assinatura da paciente

\_\_\_\_\_

Andréa Cytryn – CRM 5261160-

**Anexo 2 – Distribuição de novos diagnósticos após revisão dos casos ASCUS pelo SITEC.**

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO	N	%
ASC-H	19	9,36
ASC-US	56	27,59
Outros diagnósticos	128	63,05
Total	203	100,0