

Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero – atualização 2011

Versão para Consulta Pública

Rio de Janeiro, janeiro de 2011

Sumário

Parte I – Introdução 1

Breve histórico da prevenção do câncer do colo do útero no Brasil 1

Nomenclatura citológica brasileira 4

Como estas diretrizes foram desenvolvidas 6

Como ler estas recomendações 8

Organização da Rede do SUS em níveis de atenção 12

Glossário 15

Siglário 17

Parte II – Recomendações 21

1. Rastreamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero 21

Cobertura, população-alvo e periodicidade do exame citopatológico 21

Adequabilidade da amostra 26

2. Exame citopatológico normal 34

Resultado normal, alterações benignas e queixas ginecológicas 34

Alterações celulares benignas (reativas ou reparativas) 34

3. Atipias de significado indeterminado em células escamosas 39

Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas 39

Células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau 44

Células atípicas de origem indefinida, possivelmente não neoplásicas ou células atípicas de origem indefinida, que não se pode afastar lesão de alto grau 48

4. Atipias de significado indeterminado em células glandulares 55

Células glandulares atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas ou em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau 55

5. Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) 62

6. Lesão intraepitelial de alto grau 72

7. Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir micro-invasão ou carcinoma epidermóide invasor 85

8. Adenocarcinoma in situ e invasor 90

Parte III – Anexos 95

Anexo 1 – Nomenclatura colposcópica internacional 95

Parte I – Introdução

Breve histórico da prevenção do câncer do colo do útero no Brasil

No Brasil, o controle do câncer tem seu ponto de partida em iniciativas pioneiras de profissionais que trouxeram para nosso meio a citologia e a colposcopia, a partir dos anos 40.

No início da década de 50, Luíza Gomes de Lemos, mãe da então primeira dama do país, Sarah Kubitschek, teve um câncer de colo do útero diagnosticado em estágio avançado. O Presidente Juscelino Kubitschek então patrocinou a construção, em 1956, do Centro de Pesquisas Luíza Gomes de Lemos, da Fundação das Pioneiras Sociais, no Rio de Janeiro – atualmente integrado ao INCA – para atender casos de câncer de mama e aparelho genital feminino, e que tinha Arthur Campos da Paz em sua direção. Esta, possivelmente, foi a primeira iniciativa de dimensão institucional direcionada para o controle do câncer do colo do útero em nosso país.

Em 1968, José Aristodemo Pinotti, iniciou um programa de controle do câncer do colo do útero para Campinas e região com base na UNICAMP. No início dos anos 70, João Sampaio Goes iniciou programa semelhante atingindo vários municípios do Estado de São Paulo com base na Fundação Centro de Pesquisa em Oncologia - hoje designada Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP) – e no Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC). Outras iniciativas em menor dimensão ocorreram em outros locais do Brasil.

Entre 1972 e 75, O Ministério da Saúde, através de sua recém instituída Divisão Nacional de Câncer, desenvolveu e implementou o Programa Nacional de Controle do Câncer, que se destinava a enfrentar o câncer em geral, mas que deu destaque ao rastreamento do câncer de colo do útero. Esta foi a primeira ação de âmbito nacional do Ministério da Saúde.

Em 1984 foi implantado o Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PAISM) que previa que os serviços básicos de saúde oferecessem às mulheres atividades de prevenção do câncer do colo do útero. Em que pese a baixa cobertura do PAISM, a principal contribuição deste programa ao controle do câncer do colo do útero foi introduzir

e estimular a coleta de material para o exame colpocitológico como procedimento de rotina da consulta ginecológica.

Em 1986 foi constituído o Programa de Oncologia – PRO-ONCO que elaborou o projeto “Expansão da Prevenção e Controle do Câncer Cérvico-Uterino”, que identificava as ações necessárias para a expansão do controle desta neoplasia: integração entre os programas existentes e entre eles e a comunidade para efetivar o atendimento às mulheres; ampliação da rede de coleta de material e da capacidade instalada de laboratórios de citopatologia; articulação da rede primária com os serviços de nível secundário e terciário para o tratamento. Uma grande contribuição do PRO-ONCO foi a realização da reunião nacional, em 1988, conhecida por “Consenso sobre a Periodicidade e Faixa Etária no Exame de Prevenção do Câncer Cérvico-uterino”.

Após a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) pela Constituição de 1988 e sua regulamentação pela Lei Orgânica da Saúde de 1990, o Ministério da Saúde assumiu a coordenação da política de saúde no país. O INCA passou a ser o órgão responsável pela formulação da política nacional do câncer, incorporando o PRO-ONCO.

A manutenção das altas taxas de mortalidade por câncer de colo uterino, levou a direção do INCA, atendendo solicitação do Ministério da Saúde, a elaborar, ao longo de 1996, um projeto piloto designado de “Viva Mulher”, dirigido a mulheres com idade entre 35 e 49 anos. Foram desenvolvidos protocolos para a padronização da coleta de material, para o seguimento e conduta frente a cada tipo de alteração citológica. Introduziu-se também a cirurgia de alta frequência para tratamento das lesões pré-invasoras do câncer. Por ser um projeto piloto sua ação ficou restrita aos locais onde foi implementado: Curitiba, Recife, Distrito Federal, Rio de Janeiro, Belém e Estado de Sergipe.

Com base nesta experiência, as ações foram expandidas para todo o país já como Programa Nacional de Controle do Colo do Útero - Viva Mulher. Foi desenvolvida a primeira fase de intensificação, no período de agosto a setembro de 1998, com a adoção de estratégias para estruturação da rede assistencial, estabelecimento de um sistema de informações para o monitoramento das ações (SISCOLO) e dos mecanismos para mobilização e captação de mulheres, assim como definição das competências nos três níveis de governo.

Em 1998 foi instituído pelo Ministério da Saúde o Programa Nacional de Combate ao Câncer de Colo do Útero, com a publicação da Portaria GM/MS nº 3040/98, de 21 de junho de 1998. A coordenação do programa foi transferida para o Instituto Nacional de Câncer por meio da Portaria GM/MS nº 788/99, de 23 de junho de 1999. Foi também neste ano que foi instituído o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero - SISCOLO como componente estratégico no monitoramento e gerenciamento das ações (Portaria 408, de 30/08/1999).

Em 2002, o fortalecimento e qualificação da rede de atenção primária e a ampliação de centros de referência possibilitou a realização de uma segunda fase de intensificação, priorizando mulheres que jamais haviam se submetido ao exame preventivo ou que estavam sem fazê-lo há mais de três anos.

Em 2005 foi lançada a Política Nacional de Atenção Oncológica, que estabeleceu o controle dos cânceres do colo do útero e de mama como componente fundamental a ser previsto nos planos estaduais e municipais de saúde (Portaria GM 2439/2006, de 31/12/2005). A importância da detecção precoce destas neoplasias foi reafirmada no Pacto pela Saúde em 2006, por meio da inclusão de indicadores na pactuação de metas com estados e municípios para a melhoria do desempenho das ações prioritárias da agenda sanitária nacional.

Depois de todas estas iniciativas, ainda que o SISCOLO tenha registrado cerca de 11 milhões de exames citopatológicos no Brasil no ano de 2009 e apesar dos avanços em nível da atenção primária e de todo SUS, reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil ainda é um desafio a ser vencido.

Nomenclatura citológica brasileira

O câncer do colo do útero é precedido por uma longa fase de doença pré-invasiva, denominada de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). A NIC é categorizada em graus I, II e III, dependendo da proporção da espessura do epitélio que apresenta células maduras e diferenciadas. Os graus mais graves da NIC (II e III) apresentam uma maior proporção da espessura do epitélio composto de células indiferenciadas¹ e, devido à sua maior probabilidade de progressão para o câncer se deixadas sem tratamento² são consideradas seus reais precursores. A grande maioria das NIC I regride em períodos entre 12 a 24 meses ou não progridem a NIC II ou III e, portanto, não são consideradas lesões precursoras³.

A infecção persistente, provocada por um ou mais dos subtipos oncogênicos de papilomavírus humano (HPV), é uma causa necessária da neoplasia cervical, porém a maioria das alterações cervicais causadas pela infecção do HPV tem pouca probabilidade de progredir¹.

A lesão precursora que se origina do epitélio colunar é denominada de adenocarcinoma in situ (AIS). O AIS pode estar associado a NIC em um a dois terços dos casos¹.

O quadro a seguir expõe a nomenclatura citopatológica e histopatológica utilizada desde o início da utilização do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais escamosas e suas equivalências (Quadro 1). A nomenclatura dos exames citopatológicos utilizada no Brasil⁴ foi baseada no Sistema Bethesda (2001) e, para os exames histopatológicos, é utilizada a nomenclatura de Richart⁵. As nomenclaturas de Papanicolaou, que utiliza classes numéricas, e da OMS, que utiliza o termo displasia, não devem ser mais usadas, pois diferenciam indevidamente graus de doença pré-invasiva.

Para uma descrição completa das categorias diagnósticas atualmente utilizadas no Brasil recomenda-se a consulta à nomenclatura brasileira para laudos cervicais*.

* Atualmente contidas na publicação Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas - Recomendações para profissionais de saúde⁴.

Quadro 1 – Nomenclatura citopatológica e histopatológica utilizada desde o início da utilização do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais escamosas e suas equivalências.

Classificação citológica de Papanicolaou (1941)	Classificação histológica da OMS (1952)	Classificação histológica de Richart (1966)	Classificação citológica Brasileira (2006)
Classe I	-	-	-
Classe II	-	-	Alterações benignas
			Atipias de células escamosas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas (ASC-US) Atipias de células escamosas de significado indeterminado, não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H)
Classe III	Displasia leve Displasia moderada e acentuada	NIC I NIC II e NICIII	Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL)
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL)
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Como estas diretrizes foram desenvolvidas

O rastreamento do câncer do colo do útero representa um processo complexo em múltiplas etapas: aplicação do exame de rastreamento, identificação dos casos positivos (suspeitos de lesão precursora ou câncer), confirmação diagnóstica e tratamento.

As diretrizes consolidadas nesta publicação representam a revisão e atualização das recomendações para o rastreamento anteriormente publicadas pelo Ministério da Saúde sob o título Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas⁴. Ressalta-se que a nomenclatura citológica não está contemplada nesta revisão.

Para a revisão das diretrizes no que se refere à faixa etária, periodicidade de realização do exame citopatológico e às condutas clínicas frente aos seus resultados, foi estabelecido um processo que envolveu as etapas de revisão, análise crítica e síntese da literatura médica publicada, amplo debate das evidências encontradas e consenso de diretrizes, incluindo sua categorização em função de força de recomendação na qual se baseiam.

Este processo procurou contemplar o disposto na Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009⁶, que define o processo para estabelecimento de um conjunto de diretrizes clínicas para o SUS.

Inicialmente foram reunidas equipes lideradas por profissionais com experiência e reconhecimento na área, alguns com vasta produção científica.

Para gestão do processo, foi constituído um comitê gestor com representantes do INCA, Fiocruz, ABPTGIC e Febrasgo. O processo ainda contou com a contribuição do CEDC/INCA, para editoração e revisão ortográfica e bibliográfica.

De forma geral, o processo de revisão contou com as seguintes etapas⁷:

1. Identificação e convite aos profissionais dispostos a liderar equipes por temas das diretrizes vigentes;
2. Identificação de vazios de recomendações ou aperfeiçoamentos considerados necessários pelos integrantes do Comitê Gestor;
3. Seleção e revisão das evidências sobre os temas; graduação da força de recomendações; preparação de novo texto com recomendações revisadas e atualizadas, além de novas propostas pelos líderes de equipes revisoras;

4. Revisão dos textos propostos e retorno aos líderes de equipe pelo Comitê Gestor, para ajustes;
5. Debate e consenso de recomendações em duas oficinas de trabalho para ajustes nos textos recebidos e discutidos, envolvendo Comitê Gestor e líderes de equipes revisoras;
6. Finalização dos textos para revisão e editoração;
7. Consulta pública;
8. Revisão das recomendações após contribuições obtidas na Consulta Pública;
9. Editoração e publicação.

As equipes revisoras procuraram:

1. Buscar evidências e construir recomendações que atendessem aos vazios ou aperfeiçoamentos apontados antecipadamente pelo Comitê Gestor; identificar questões em aberto (sem recomendação); dar preferência para estudos conforme uma hierarquia de evidência (revisões sistemáticas com ou sem metanálises > ensaios clínicos randomizados > grandes estudos observacionais com mínimo risco de viés).
2. Buscar na literatura médica disponível (Medline, EMBASE, LILACS, Cochrane, SciELO e outras julgadas úteis) a melhor evidência disponível sintetizando-a para consolidar as recomendações atuais ou apontar para uma nova recomendação, qualificando-as segundo níveis; descrever sinteticamente a situação clínica a ser tratada, citando dados epidemiológicos nacionais; considerar as expectativas das mulheres e do SUS, incluindo alternativas possíveis.
3. Redigir proposta de recomendações associando-lhes uma qualificação relacionada à sua força, num texto sintético no qual fosse exposta a questão identificada, o contexto na qual está inserida, as evidências obtidas da literatura e a bibliografia na qual se baseiam as recomendações.

Como ler estas recomendações

Diretrizes tem sido utilizadas em muitos países e são uma forma de garantir boas práticas clínicas⁸, mas devem ter sua qualidade assegurada. São “*sistematicamente desenvolvidas para auxiliar médico e paciente sobre as decisões adequadas para cuidados de saúde em circunstâncias clínicas específicas*”⁹. Não devem substituir o julgamento médico, pois nunca serão contempladas todas as situações clínicas específicas⁷. “*São escritas para melhorar a qualidade do cuidado, para melhorar a adequação do atendimento, para melhorar o custo-efetividade, e para servir como ferramentas educacionais.*”^{10,11}.

O leitor destas *Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero – Atualização 2011* encontrará na próxima parte deste texto oito capítulos, e com exceção do primeiro que trata das diretrizes do rastreamento, cada um refere-se a um ou mais diagnósticos citopatológicos conforme a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais. Cada texto se inicia com uma breve fundamentação teórica e evidências identificadas na revisão dos temas, que serviram como base para as recomendações, que são destacadas a seguir. Cada recomendação é seguida por uma letra maiúscula entre parênteses, como no exemplo a seguir, que denota sua força, baseada no grau de certeza advindo da melhor evidência científica aliada à experiência dos participantes. Para conhecer o significado destas letras, o leitor deve consultar os Quadros 2 – Força da Recomendação e Quadro 3 – Grau de Certeza, existentes nas próximas páginas.

Exemplo de recomendação:

“É recomendável a avaliação endometrial (com ultrassonografia e/ou estudo anatomo-patológico) em pacientes acima de 35 anos (A).”

Esta recomendação, extraída do texto referente às atipias glandulares de significado indeterminado, deve ser considerada como uma forte recomendação, pois existe alta convicção de que o benefício advindo da prática é substancial em relação aos possíveis danos dela decorrentes.

Todavia, como muitas áreas do conhecimento não são objeto de estudos experimentais, de onde derivam as melhores evidências, muitas recomendações foram baseadas em informações extraídas de estudos observacionais, mais sujeitos a vieses, reduzindo a convicção de que o benefício é substancial. Assim, recomendações baseadas nestas evidências foram categorizadas como “B”. A categoria “C” foi utilizada em situações em que individualmente pode ser considerada e a categoria “D” em situações em que existe alta convicção de que a prática deve ser evitada, pois não há convicção de que produza benefícios ou pode proporcionar mais danos do que benefícios. Por fim, a categoria “I”, foi utilizada quando não houve convicção de que os benefícios superam os danos da prática, normalmente decorrente da falta de evidência de qualidade para sua recomendação.

Na adesão e utilização destas práticas, os profissionais de saúde devem considerar que uma boa prática médica não deve basear-se exclusivamente na evidência científica nem substituem o julgamento clínico. Seu uso judicioso, considerando outros valores como a experiência profissional e valores da paciente devem ser considerados na tomada de decisão em busca do maior benefício e qualidade de vida¹².

Força da Recomendação e Grau de Certeza

Os quadros a seguir foram adaptados da USPSTF¹³ e utilizados para classificação da força das recomendações, e devem ser consultados para a tomada de decisão quanto à adoção das recomendações constantes deste texto.

Quadro 2 – Força da Recomendação.

Grau	Definição	Sugestões para a prática
A	A prática é recomendada. Há alta convicção de que o benefício líquido é substancial.	Ofereça ou forneça a prática.
B	A prática é recomendada. Há alta convicção de que o benefício líquido é moderado ou existe moderada convicção de que o benefício líquido é moderado ou substancial.	Ofereça ou forneça a prática.
C	A prática não é recomendada rotineiramente. Pode haver considerações que embasam a prática para um indivíduo. Existe pelo menos moderada convicção de que o benefício líquido é pequeno.	Ofereça ou forneça a prática apenas se outras considerações embasam esta decisão para um indivíduo.
D	A prática não é recomendada. Existe moderada ou alta convicção de que a prática não tem benefício líquido ou os danos superam os benefícios.	Desencoraje o uso desta prática.
I	A evidência atual é insuficiente para avaliar o balanço entre benefícios e danos decorrentes da prática. Não há evidência ou é de baixa qualidade ou conflitante e o balanço entre benefícios e danos decorrentes da prática não pode ser determinado.	Se a prática for oferecida, pacientes devem entender que existe incerteza do balanço entre benefícios e danos.

Quadro 3 – Nível de certeza decorrente das evidências encontradas.

Nível de Certeza [†]	Descrição
Alta	A evidência disponível usualmente inclui resultados consistentes de estudos bem desenhados e bem conduzidos em populações representativas dos cuidados aos quais se aplicam. Estes estudos avaliam os efeitos da prática preventiva sobre os desfechos de saúde. Esta conclusão é então improvável de ser fortemente afetada pelos resultados de estudos futuros.
Moderada	A evidência disponível é suficiente para determinar os efeitos da prática preventiva sobre os desfechos de saúde, mas a confiança nesta estimativa é limitada por fatores como: • O número, tamanho ou qualidade dos estudos individuais. • Inconsistência de achados entre os estudos individuais. • Limitada possibilidade de generalização dos achados à prática rotineira. • Falta de coerência na cadeia de evidência. À medida que mais informação se torne disponível, a magnitude ou direção do efeito observado pode mudar e esta mudança pode ser grande o suficiente para alterar a conclusão.
Baixa	A evidência disponível é insuficiente para avaliar os efeitos nos resultados para a saúde porque: • Há número ou tamanho limitado dos estudos. • Importantes limitações nos desenhos dos estudos ou em seus métodos. • Inconsistência de achados entre os estudos individuais. • Falhas na cadeia de evidência. • Os achados não são generalizáveis para a prática rotineira. • Falta de informação sobre importantes resultados para a saúde. Mais informação pode permitir estimativas de efeitos nos resultados para a saúde.

[†] A USPSTF define certeza como a “probabilidade de que a avaliação pela USPSTF do benefício líquido de uma prática preventivo é correta”. O benefício líquido é definido como o benefício menos o dano da prática da forma como é implementado numa população geral. A USPSTF atribui um nível de certeza baseado na natureza geral da evidência disponível para avaliar o benefício líquido de uma prática preventiva.

Organização da Rede do SUS em níveis de atenção

Para ofertar atenção integral em saúde, em tempo e local oportunos, com qualidade e uso racional dos recursos disponíveis, os diversos serviços de saúde que compõem o SUS devem estar organizados em redes regionalizadas e hierarquizadas, orientadas pela atenção primária, e capazes de responder a necessidades de saúde individuais e coletivas. Nas recomendações que se seguem neste texto, os níveis de atenção que compõem a rede do SUS são frequentemente citados e, para deixar claro as atribuições de cada um, descrevemos abaixo suas características.

Atenção Primária à Saúde

Estudos apontam que sistemas orientados pela Atenção Primária à Saúde apresentam melhores resultados tanto no que se refere à provisão dos cuidados em saúde, alcance de maior equidade e eficiência, continuidade da atenção e satisfação dos usuários^{15,16,17}. Além disso, há certo consenso de que a atenção primária deve constituir-se a base do sistema de saúde com capacidade para organizá-lo em sua totalidade¹⁷. No país, a Atenção Primária à Saúde é atualmente definida como um conjunto de ações de promoção e proteção à saúde, prevenção de agravos, diagnóstico, tratamento, reabilitação e manutenção da saúde nas dimensões coletiva e individual, por meio de ações gerenciais e sanitárias participativas e democráticas, trabalho em equipe, responsabilização sanitária, base territorial e resolução dos problemas de saúde mais frequentes e relevantes em determinado contexto¹⁸.

Alinhado aos movimentos internacionais de valorização da atenção primária, desde final dos anos de 1990, a ampliação da cobertura pela Estratégia Saúde da Família (ESF) vem constituindo a principal iniciativa do governo brasileiro para fortalecer a APS e também para reorganizar o modelo de atenção à saúde. Além de ampliar acesso, a ESF incorporou como uma de suas diretrizes a definição de porta de entrada preferencial para o sistema de saúde, aliada ao desenvolvimento de ações de promoção de saúde, prevenção de agravos, formação de equipe multiprofissional, maior participação social e intersetorialidade¹⁸. De acordo com a Política Nacional de Atenção Básica (PNAB)¹⁸, a

Estratégia Saúde da Família deve pautar suas ações em cinco princípios: a) caráter substitutivo das práticas convencionais de assistência à saúde; b) atuação territorial; c) desenvolvimento de atividades em função do planejamento local, focadas na família e comunidade; d) busca de integração com instituições e organizações sociais para o estabelecimento de parcerias; e e) ser um espaço de construção de cidadania¹⁸.

Além de constituir a porta de entrada preferencial da rede de serviços de saúde e de acesso universal, cabe às equipes de Saúde da Família a responsabilidade pela coordenação dos cuidados e acompanhamento longitudinal, mesmo quando o usuário encontra-se em outros níveis de atenção. Para tal, é fundamental garantir o acesso à atenção secundária e terciária por meio do estabelecimento de fluxos formais para referência e contra-referência, assim como o registro das informações clínicas.

Na prevenção e controle do câncer de colo de útero, muitas ações são executadas neste nível de atenção, desde aquelas voltadas para a prevenção de DST, até as dirigidas para a detecção precoce do câncer: informação e esclarecimento da população sobre o rastreamento, identificação da população feminina na faixa etária prioritária, identificação de mulheres com risco aumentado, convocação para exame, realização da coleta da citologia, identificação de faltosas e reconvocação, recebimento dos laudos, identificação das mulheres com resultados positivos ao rastreamento para vigilância do caso, orientação e encaminhamento das mulheres para unidade secundária, avaliação da cobertura de citologia na área, avaliação da qualidade da coleta e supervisão dos técnicos para coleta, planejamento e execução de ações, na área sob responsabilidade sanitária da equipe, voltadas para a melhoria da cobertura do exame. A equipe é também responsável pela vigilância dos casos encaminhados para confirmação diagnóstica e tratamento, identificação de falhas no acesso e fechamento dos casos. Pode também oferecer diferentes modalidades de suporte a pacientes em tratamento curativo ou paliativo.

Atenção Secundária (ou Atenção Especializada)

Os serviços de atenção secundária são compostos por unidades ambulatoriais, que podem ou não estar localizadas na estrutura de um hospital, e serviços de apoio diagnóstico e terapêutico responsáveis pela oferta de consultas e exames especializados. Enquanto os

serviços de atenção primária devem estar o mais próximo possível do local de moradia ou trabalho dos usuários, os serviços de atenção secundária devem ser ofertados de forma hierarquizada e regionalizada para garantir economia de escala e a qualidade da atenção prestada. Neste sentido, devem servir de referência para um conjunto de unidades de atenção primária, prestando atendimento mediante encaminhamento de profissionais dos centros de saúde, unidades básicas ou unidades de saúde da família.

Após atendimento na unidade de atenção secundária, o usuário pode retornar à unidade de atenção primária e para o médico que o encaminhou, com o registro da conduta adotada; permanecer na unidade especializada para realização de exames ou para ser acompanhado por mais tempo; ou pode também ser referenciado para outro serviço especializado e/ou para a atenção hospitalar.

No caso do colo do útero, a unidade secundária é a referência para confirmação diagnóstica e tratamento ambulatorial das lesões precursoras do câncer do colo do útero.

Atenção Terciária (ou Atenção Hospitalar)

A atenção terciária é composta por serviços de apoio diagnóstico e terapêutico hospitalares. Juntamente com a atenção secundária, constituem referência para a atenção primária dentro da lógica de hierarquização e regionalização do SUS. A rede de atenção terciária deve ser planejada com base em parâmetros populacionais com oferta de um conjunto mínimo de procedimentos.

No caso da atenção ao câncer, é o nível assistencial no qual são realizados os procedimentos cirúrgicos e de alta complexidade em oncologia – cirurgia oncológica, radioterapia e quimioterapia - e que é responsável pela oferta ou coordenação dos cuidados paliativos dos pacientes com câncer. A Portaria MS/SAS nº 741 de 19 de dezembro de 2005 regulamenta a habilitação de hospitais como Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Todos os hospitais habilitados para a atenção ao câncer devem oferecer tratamento para o câncer de colo de útero, aqueles que não dispõem de radioterapia devem oferecer esta modalidade de tratamento em unidade referenciada.

Glossário

Biópsia	Retirada de um ou mais fragmentos de área alterada do colo do útero ao exame clínico ou à colposcopia, para exame histopatológico ¹⁴
<i>Cochrane Library</i>	Base eletrônica de acesso a <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
Colposcopia satisfatória	Situação em que toda a zona de transformação é vista à colposcopia.
Conização do colo do útero	Remoção da zona de transformação e parte do canal endocervical. Realizada com bisturi convencional ou por eletrocirurgia, recomendada para o diagnóstico e tratamento de lesões pré-invasivas suspeitadas por exame citopatológico prévio ou diagnosticada por biópsia, quando não se pode afastar doença endocervical (quando a junção escamocolumnar estiver localizada a mais de 1 cm no canal endocervical ou quando a zona de transformação não é completamente vista) (Ministério da Saúde – MS, Secretaria de Atenção à Saúde, Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS)
EMBASE	Base eletrônica de indexadores de periódicos relacionados à assistência à saúde (<i>Excerpta Medica</i>)
Exérese da Zona de Transformação	Retirada da zona de transformação por meio da cirurgia de alta frequência, com objetivo terapêutico, é realizada sob anestesia local, sob visão colposcópica em nível ambulatorial. Recomendada para o tratamento de lesões pré-invasivas diagnosticadas por biópsia prévia ou como parte do método Ver e tratar, quando a zona de transformações está completamente visível e situada na ectocérvice ou quando a junção escamocolumnar estiver localizada até 1 cm no canal endocervical (Ministério da Saúde – MS, Secretaria de Atenção à Saúde, Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e

Materiais Especiais do SUS)

Junção	Limite entre os epitélios escamoso e glandular no colo do útero.
Escamocolumnar	
Lesão pré-invasiva ou pré-neoplásica	Lesão que antecede o carcinoma invasor e que tem alta probabilidade de progredir para esta doença se deixada sem tratamento. São consideradas lesões pré-invasivas as NIC 2-3 e o Adenocarcinoma in situ.
LILACS	Base eletrônica de indexadores de periódicos relacionados à assistência à saúde publicados na América Latina
Medline	Base eletrônica de indexadores de periódicos relacionados à assistência à saúde (<i>Index Medicus</i>)
SciELO	Biblioteca eletrônica desenvolvida pela FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo), em parceria com a Bireme (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) que abrange uma coleção selecionada de periódicos científicos brasileiros
Ver-e-tratar	Diagnóstico e tratamento excisional em uma única visita, realizado em nível ambulatorial, por meio da exérese da Zona de Transformação (EZT), sob visão colposcópica e anestesia local
Zona de Transformação	Região de epitélio escamoso com elementos glandulares (orifícios ou cistos), resultante de processo fisiológico de substituição do epitélio glandular evertido, denominado metaplasia escamosa

Siglário

ABPTGIC	Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AGC	Atipias de significado indeterminado em células glandulares
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC [‡] ou	Atipias de significado indeterminado em células escamosas (<i>atypical</i>
ASCUS	<i>squamous cells of undetermined significance</i>)
ASC-H	Atipias de significado indeterminado em células escamosas não podendo se excluir lesão de alto grau
ASC-US	Atipias de significado indeterminado em células escamosas, possivelmente não neoplásicas
CEDC	Coordenação de Ensino e Divulgação Científica, do INCA
CONASEMS	Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
DARAO	Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica, do INCA
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia, do Ministério da Saúde
DIU	Dispositivo intrauterino
EZT	Exérese da Zona de Transformação
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo
HPV	Human Papillomavirus
HSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
IBCC	Instituto Brasileiro de Controle do Câncer
INCA	Instituto Nacional de Câncer

[‡] Conforme acordado em oficina de trabalho reunindo o Comitê Gestor, Grupo Técnico da DARAO/INCA e líderes de equipes revisoras, optou-se por utilizar a sigla mais conhecida e correntemente utilizada em nosso meio, independente se originada de nomenclatura em português ou outro idioma.

JEC	Junção Escamocolunar
LSIL	Lesão intraepitelial Escamosa de Baixo Grau
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
PAISM	Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher
PRO-ONCO	Programa de Oncologia
SAS	Secretaria de Atenção à Saúde, do Ministério da Saúde
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde
SISCOLO	Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde
UNICAMP	Universidade de Campinas
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force

Referências

- ¹ Sellors JW, Sankaranarayanan R. 2003. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2003.
- ² McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008 May;9(5):425-34.
- ³ 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.
- ⁴ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas - Recomendações para profissionais de saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(3): 213-236.
- ⁵ Richart, R.M. Colpomicroscopic studies of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer.* 1996; 19(3):395-405.
- ⁶ Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009. Disponível em http://www.hcrp.fmrp.usp.br/gxpfiles/arqs/pdf/Portaria_SASMS375.pdf (acessada em 01/07/2010).
- ⁷ Kisch, 2001. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32:8511.
- ⁸ AGREE Collaboration, 2003. Appraisal of Guidelines Research & Evaluation. <http://www.agreecollaboration.org/pdf/aitraining.pdf> (acessado em 01/07/2010).
- ⁹ Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Institute of Medicine. In: Field MJ, Lohr KN, eds. Clinical practice guidelines: directions of a new program. Washington, DC: National Academy Press, 1990. *Apud* Kisch, 2001. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32:8511.
- ¹⁰ Centers for Disease Control. Guidelines: improving the quality. US Department of Health and Human Services, 1996. *Apud* Kisch, 2001. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001;32:8511.

-
- ¹¹ Gross PA. Practice guidelines for infectious diseases: rationale for a work in progress. Clin Infect Dis 1998; 26:1037–41. *Apud* Kisch, 2001. Guide to development of practice guidelines. Clin Infect Dis 2001;32:8511.
- ¹² Sacket DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. 2003. Medicina Baseada em Evidências. Prática e Ensino. Porto Alegre. Artmed Editora, 2a. Edição.
- ¹³ U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). 2007. Grade Definitions. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/grades.htm> (acessado em 01/07/2010).
- ¹⁴ Ministério da Saúde – MS, Secretaria de Atenção à Saúde, Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.
- ¹⁵ Kringos DS, Boerma WGW, Hutchinson A, Zee J, Groenewegen PP. The breadth of primary care: a systematic literature review of its core dimensions. BMC Health Services Research 2010; 10:65.
- ¹⁶ Macinko J, Starfield B, Shi L. The Contribution of Primary Care Systems to Health Outcomes within Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) Countries, 1970-1998. Health Services Research 2003; 38(3):831-65.
- ¹⁷ Starfield B. Atenção Primária: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. Brasília: Unesco/Ministério da Saúde; 2002.
- ¹⁸ Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Atenção Básica. Brasília, DF: Editora MS, 2006.

Parte II – Recomendações

1. Rastreio de lesões precursoras do câncer do colo do útero

Cobertura, população-alvo e periodicidade do exame citopatológico

Decisões de quem rastrear e quando rastrear para detecção das lesões precursoras do câncer do colo do útero e suas fases iniciais, assintomáticas, são complexas e requerem uma análise balanceada e cuidadosa das vantagens e desvantagens, como também dos custos decorrentes destas ações. Este balanço é difícil porque não é possível avaliar a ansiedade causada à mulher ou os possíveis reflexos da abordagem terapêutica no futuro obstétrico com um teste alterado. Não existem repostas corretas ou precisas para estas questões.

Cobertura

A realização periódica do exame citopatológico continua sendo a estratégia mais adotada para o rastreamento do câncer do colo do útero¹. Atingir alta cobertura da população definida como alvo é o componente mais importante no âmbito da atenção primária para que se obtenha significativa redução da incidência e da mortalidade por câncer do colo do útero. Países com cobertura superior a 50% do exame citopatológico realizado a cada 3-5 anos apresentam taxas inferiores a 3 mortes por 100.000 mulheres por ano e, para aqueles com cobertura superior a 70%, esta taxa é igual ou menor que 2 mortes por 100.000 mulheres por ano².

No Reino Unido, em 1988, a cobertura do rastreamento do câncer do colo do útero era de 42% e a incidência era de 14 a 16 casos novos para cada 100.000 mulheres por ano. Por meio de cartas-convite a cobertura aumentou para 85% em 1994 e, neste curto período e sem alterações das recomendações assistenciais vigentes, a incidência caiu cerca de 50%, para 10 casos novos por 100.000 mulheres. A rigor, utilizando cartas-convite, começou a ocorrer a migração do rastreamento oportunístico, realizado no momento de um atendimento eventual, para um rastreamento organizado que progressivamente passou a controlar as mulheres em falta com o rastreamento e de acordo com a periodicidade recomendada para as mulheres definidas como de risco³.

É consenso que o rastreamento organizado do câncer do colo do útero é o desafio a ser vencido para que se obtenha a melhor relação custo-benefício possível com alta cobertura populacional. Este sistema deve incluir^{4,5,6}:

1. Recrutamento da população-alvo, idealmente através de um sistema de informação de base populacional.
2. Adoção de recomendações baseadas em evidências científicas, que inclui definição da população-alvo e do intervalo entre as coletas, assim como elaboração de guias clínicos para o manejo dos casos suspeitos.
3. Recrutamento das mulheres em falta com o rastreamento.
4. Garantia da abordagem necessária para as mulheres com exames alterados.
5. Educação e comunicação.
6. Garantia de qualidade dos procedimentos realizados em todos os níveis do cuidado.

Em nosso meio, a inexistência atual de um cadastro universal de base populacional consistente impede o recrutamento de mulheres como o realizado em países mais desenvolvidos, citados anteriormente. Todavia, uma possibilidade é o cadastramento de mulheres e controle de seu comparecimento para coleta de espécimes para exame citopatológico por profissionais integrantes da Estratégia Saúde da Família.

Periodicidade

O câncer do colo do útero inicia-se a partir de uma lesão precursora, curável na quase totalidade dos casos. Tratam-se de anormalidades epiteliais conhecidas como neoplasias intraepiteliais cervicais de graus II e III (NIC II/III), além do adenocarcinoma in situ. Apesar de muitas destas lesões poderem regredir espontaneamente, sua probabilidade de progressão é maior, justificando seu tratamento. As mulheres que desenvolvem infecção persistente por HPV do tipo 16 têm cerca de 5% de risco de desenvolverem NIC III ou lesão mais grave em três anos e 20% de risco em 10 anos. Quando a infecção persistente for por outros tipos de HPV oncogênico, este risco reduz pela metade⁷. Já a NIC I, por ter maior probabilidade de regressão ou persistência do que de progressão, não é considerada uma lesão precursora do câncer do colo do útero⁸.

A Reunião de Consenso realizada em 1988 pelo Ministério da Saúde contou com a participação de diversos especialistas internacionais e nacionais, representantes de sociedades científicas e de diversas instâncias ministeriais. Este evento definiu que, no Brasil, o exame citopatológico deveria ser realizado em mulheres de 25 a 60 anos de idade, uma vez por ano e, após dois exames anuais consecutivos negativos, a cada três anos⁹. A rigor, adotou-se para o Brasil a recomendação da Organização Mundial de Saúde na época.

Tal recomendação apoiou-se em estudo realizado pela International Agency for Research on Cancer (IARC), publicado em 1986, e que envolveu oito países. Este estudo, que serviu de base para toda uma geração de normas ainda hoje vigente no mundo, demonstrou que, em mulheres entre 35 e 64 anos, depois de um exame citopatológico do colo do útero negativo, um exame subsequente pode ser realizado a cada três anos, com eficácia semelhante à realização anual¹⁰.

O estudo da IARC permitiu construir modelos que estimaram, após um exame citopatológico negativo e cobertura de 100%, uma redução percentual da incidência cumulativa do câncer invasor do colo do útero de 93,5% para intervalos de até um ano entre os exames citopatológicos. Para intervalos de até três anos entre os exames, a redução estimada é de 90,8%¹⁰.

Quando a Organização Mundial da Saúde estabeleceu as recomendações que deram origem às normas brasileiras, um estudo publicado um ano antes havia demonstrado que a proteção conferida por um exame prévio negativo era de 58% e de 80% se dois exames forem negativos. Estas informações serviram de base para estabelecer controles trienais após dois exames negativos com intervalo de um ano. Estudos mais recentes reforçaram estas informações¹¹.

A ocorrência de exames citopatológicos falso-negativos e insatisfatórios instigou o desenvolvimento de novas tecnologias visando melhora da qualidade e, consequentemente, da sensibilidade do teste.

É o caso da citologia em base líquida, técnica alternativa ao teste de Papanicolaou na qual as células coletadas do colo uterino, ao invés de serem dispostas numa lâmina de vidro, são transferidas na própria escova de coleta, para um frasco contendo um líquido fixador que é processado no laboratório de citopatologia para obtenção final de um esfregaço em camada única de células, dispostas de maneira uniforme. Essa técnica

apresenta vantagens logísticas e operacionais, como interpretação mais rápida e menos exames insatisfatórios, o que pode melhorar o desempenho do teste. Ainda, oferece a possibilidade de testagem adicional para detecção de DNA-HPV no líquido remanescente. Todavia, meta-análise conduzida por Arbyn e colaboradores (2008) demonstrou, em estudos controlados, que essa técnica, além de mais cara, não é mais sensível ou mais específica do que a citologia convencional, considerando-se a detecção de NIC II ou lesão mais grave confirmada pela histologia¹².

População-alvo

Há vários fatos indicando que, direta ou indiretamente, o rastreamento em mulheres com menos de 25 anos não tem impacto na redução da incidência e/ou mortalidade por câncer do colo do útero. O estudo da IARC, acima mencionado, estimou que, ao iniciar o rastreamento aos 25 anos de idade, e não aos 20 anos, perde-se apenas 1% de redução da incidência cumulativa do câncer do colo do útero¹⁰.

Tomando dados do Registro Hospitalar de Câncer da FOSP do período de 2000 a 2009, de um total de 11.729 casos de carcinoma invasor (todos os estádios), 121 casos foram diagnosticados em mulheres com até 24 anos, o que correspondeu a 1,03% dos casos. Numa casuística da UNICAMP de 807 casos, nove (1,12%) foram diagnosticados em mulheres com até 24 anos de idade, sendo que seis casos eram estágio I, ou seja, de bom prognóstico. Nos Estados Unidos, observou-se que apenas 1,1% dos casos de câncer invasor ocorreram em mulheres com até 24 anos de idade, em uma amostra de 10.846 casos de câncer invasor diagnosticados em 1998 e 2003¹³.

Além da baixa incidência de câncer em mulheres jovens, há evidências de que o rastreamento em mulheres com menos de 25 anos seja menos eficiente do que em mulheres mais maduras. Um estudo com 4.012 mulheres no Reino Unido com câncer invasor do colo do útero mostrou que 75% das mulheres de 20-24 anos que tiveram um câncer invasor já tinham pelo menos um exame citopatológico prévio. Por outro lado, entre as mulheres com 50 a 69 anos esta proporção foi de 47%¹⁴.

Um fato importante mais recentemente demonstrado é que o tratamento de lesões precursoras do câncer de colo em adolescentes e mulheres jovens está associado a aumento de morbidade obstétrica e neonatal, como parto prematuro¹⁵. Portanto, reduzir as

intervenções no colo do útero em mulheres jovens se justifica tendo em vista que a grande maioria delas não tem prole definida.

Cabe ainda ressaltar a importância do impacto psíquico que o diagnóstico de uma doença sexualmente transmissível e precursora do câncer terá em adolescentes e adultas jovens na construção da auto-imagem e da sexualidade. Mulheres jovens sexualmente ativas devem ser orientadas sobre anticoncepção, doenças sexualmente transmissíveis e práticas de sexo seguro. Estas medidas podem ser implementadas sem a necessidade da inclusão no programa de rastreamento¹⁶.

Em resumo, a incidência do câncer invasor do colo do útero em mulheres até 24 anos é muito baixa, a maioria dos casos é diagnosticada no estágio I e o rastreamento é menos eficiente para detectá-los. Estes dados explicariam porque a antecipação do início do rastreamento dos 25 para 20 anos tem impacto muito limitado. Por outro lado, o início mais precoce representaria um importante aumento de diagnósticos de lesões de baixo grau, que têm grande probabilidade de regressão e resultariam em um número significativo de colposcopias e procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários.

Há menos evidências objetivas sobre quando as mulheres devem encerrar a coleta de espécimes para exame citopatológico para o rastreamento do câncer do colo do útero. Há uma tendência de ampliar o intervalo entre as coletas em mulheres com idade mais avançada, como propõem as recomendações atuais da Organização Mundial da Saúde. De qualquer forma, mesmo em países com população de alta longevidade, não há dados objetivos de que o rastreamento seja útil após os 65 anos¹⁷.

Recomendações: O método de rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras é o exame citopatológico. Os dois primeiros exames devem ser realizados com intervalo anual e se ambos os resultados forem negativos, devem ser realizados a cada 3 anos (A).

O início da coleta deve ser aos 25 anos de idade para as mulheres que já tiveram atividade sexual (A).

Os exames devem seguir até os 64 anos de idade e interrompidos quando, após esta idade, as mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos (B).

Para mulheres com mais 64 anos de idade e que nunca realizaram o exame citopatológico, deve-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos exames forem negativos, estas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais (B).

Estas recomendações não se aplicam a mulheres com história prévia de lesões precursoras do câncer do colo uterino, contempladas nos capítulos seguintes, ou nas situações especiais, a seguir descritas.

Adequabilidade da amostra

Na atual nomenclatura citológica brasileira, a adequabilidade da amostra, é definida como satisfatória ou insatisfatória. O termo anteriormente utilizado “satisfatório, mas limitado” foi abolido¹⁸.

Amostra insatisfatória para avaliação

É considerada insatisfatória, a amostra cuja leitura esteja prejudicada pelas razões expostas abaixo, algumas de natureza técnica e outras de amostragem celular, podendo ser assim classificada¹⁹.

1. Material acelular ou hipocelular (<10% do esfregaço);
2. Leitura prejudicada (>75% do esfregaço) por presença de: sangue, piócitos, artefatos de dessecação, contaminantes externos ou intensa superposição celular.

Recomendação: A mulher deve repetir o exame em 6 a 12 semanas com correção, quando possível, do problema que motivou o resultado insatisfatório (A).

Amostra satisfatória para avaliação

Designa amostra que apresente células em quantidade representativa, bem distribuídas, fixadas e coradas, de tal modo que sua observação permita uma conclusão diagnóstica.

Células presentes na Amostra

Podem estar presentes células representativas dos epitélios do colo do útero:

- Células escamosas;
- Células glandulares (não inclui o epitélio endometrial);
- Células metaplásicas.

Embora a indicação dos epitélios representados na amostra seja informação obrigatória nos laudos citopatológicos, seu significado deixa de pertencer à esfera de responsabilidade dos profissionais que realizam a leitura do exame. As células glandulares podem ter origem em outros órgãos que não o colo do útero, o que nem sempre é identificável no exame citopatológico.

A presença de células metaplásicas ou células endocervicais, representativas da junção escamo-colunar (JEC), tem sido considerada como indicador da qualidade do exame, pelo fato de se originarem do local onde se situa a quase totalidade dos cânceres do colo do útero. Estudo realizado no Brasil, entre 1992 e 1996, mostrou que a detecção de NIC foi cerca de dez vezes maior no grupo onde as células da JEC estavam representadas¹⁹.

A presença exclusiva de células escamosas deve ser avaliada pelo médico responsável. É muito oportuno que os profissionais de saúde atentem para a representatividade da JEC nos esfregaços cérvico-vaginais, sob pena de não propiciar à mulher todos os benefícios da prevenção do câncer do colo do útero.

Recomendação: Esfregaços normais somente com células escamosas devem ser repetidos com intervalo de 1 ano, e com 2 exames normais anuais consecutivos, o intervalo poderá ser de 3 anos (B).

Situações especiais: *gestantes, pós-menopausa, histerectomizadas, mulheres sem história de atividade sexual e imunossuprimidas.*

Gestantes

Gestantes têm o mesmo risco que não gestantes de apresentarem câncer do colo do útero ou seus precursores. O achado destas lesões durante o ciclo grávido puerperal reflete

a oportunidade do rastreio durante o pré-natal. Apesar da junção escamo-colunar no ciclo gravídico-purperal encontrar-se exteriorizada na ectocérvice na maioria das vezes, o que dispensaria a coleta endocervical, a coleta de espécime endocervical não parece aumentar o risco sobre a gestação quando utilizada uma técnica adequada²⁰.

Recomendação: O rastreamento em gestantes deve seguir as recomendações de periodicidade e faixa etária como para as demais mulheres, devendo sempre ser considerada uma oportunidade a procura ao serviço de saúde para realização de pré-natal (A).

Pós-menopausa

Mulheres na pós-menopausa, sem história de diagnóstico ou tratamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino, apresentam baixo risco para desenvolvimento de câncer^{14,17}.

O rastreamento citológico em mulheres menopausadas pode levar a resultados falso-positivos causados pela atrofia secundária ao hipoestrogenismo, gerando ansiedade na paciente e procedimentos diagnósticos desnecessários.

Mulheres no climatério devem ser rastreadas de acordo com as orientações para as demais mulheres, e, em casos de amostras com atrofia ou ASC-US, deve-se proceder a estrogenização local ou sistêmica.

É fato que o diagnóstico de casos novos de câncer do colo uterino está associado, em todas as faixas etárias, com a ausência ou irregularidade do rastreamento²¹. O seguimento de mulheres na pós-menopausa deve levar em conta seu histórico de exames.

Recomendação: Mulheres pós-menopausa devem ser rastreadas de acordo com as orientações para as demais mulheres (A). Se necessário, proceder a estrogenização prévia à realização da coleta conforme sugerido adiante (vide “Exame citopatológico normal – Resultado indicando atrofia com inflamação” – pág. 35-36) (B).

Histerectomizadas

O rastreamento realizado em mulheres sem colo do útero devido a histerectomia por condições benignas apresentam menos de um exame citopatológico alterado por 1.000 exames realizados²².

Recomendação: Mulheres submetidas à histerectomia total por lesões benignas, sem história prévia de diagnóstico ou tratamento de lesões cervicais de alto grau, podem ser excluídas do rastreamento, desde que apresentem exames anteriores normais (A).

Em casos de histerectomia por lesão precursora ou câncer do colo do útero a mulher deverá ser acompanhada de acordo com a lesão tratada (A).

Mulheres sem história de atividade sexual

Considerando os conhecimentos atuais em relação ao papel do HPV na carcinogênese do câncer de colo uterino e que a infecção viral ocorre por transmissão sexual, o risco de uma mulher que não tenha iniciado atividade sexual desenvolver esta neoplasia é desprezível.

Recomendação: Não há indicação para rastreamento do câncer do colo do útero e seus precursores neste grupo de mulheres (D).

Imunossuprimidas

Alguns fatores de risco diretamente relacionados à resposta imunológica têm sido associados a maior chance de desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical. Mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), mulheres imunossuprimidas por transplante de órgãos sólidos, em tratamentos de câncer e usuárias crônicas de corticosteróides constituem os principais exemplos deste grupo. A prevalência da infecção pelo HPV e a persistência viral, assim como a infecção múltipla (por mais de um tipo de HPV), são mais frequentes nesse grupo de mulheres. Em mulheres infectadas pelo HIV, o desaparecimento do HPV parece ser dependente da contagem de células CD4+

e lesões precursoras tendem a progredir mais rapidamente e a recorrer mais frequentemente do que em mulheres não infectadas pelo HIV. Entretanto, mulheres infectadas pelo HIV imunocompetentes, tratadas adequadamente com terapia antiretroviral de alta atividade (HAART), apresentam história natural semelhante às demais mulheres²³.

Existem questionamentos quanto à eficácia do exame citopatológico em mulheres infectadas pelo HIV pela maior prevalência de citologias com atipias de significado indeterminado e maior frequência de infecções associadas. Para minimizar os resultados falso-negativos, alguns autores preconizam a complementação colposcópica²⁴.

É consenso que, pelas características mencionadas, as mulheres infectadas pelo HIV devem ser submetidas ao rastreio citológico de forma mais frequente¹⁶. Diretrizes americanas²⁵ recomendam a coleta anual da citologia após duas citologias semestrais normais e, em mulheres com CD4 abaixo de 200 células/mm³, realizar citologia e encaminhar para colposcopia a cada seis meses. Também, considerando a maior frequência de lesões multicêntricas, é recomendado cuidadoso exame da vulva (incluindo região perianal) e da vagina. No caso da citologia mostrar inflamação acentuada ou alterações celulares escamosas reativas, realizar nova coleta citológica em três meses, após tratamento adequado^{23,26,27}.

Recomendação: O exame citopatológico deve ser realizado neste grupo após o início da atividade sexual com intervalos semestrais no primeiro ano e, se normais, manter seguimento anual enquanto se mantiver o fator de imunossupressão (B).

Mulheres HIV positivas com CD4 abaixo de 200 células/mm³, devem ter priorizada a correção dos níveis de CD4 e, enquanto isso, devem ter o rastreamento citológico a cada 6 meses (B).

Referências

¹ World Health Organization. Programmes and projects. Cancer. Screening and early detection of cancer. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/detection/cytologyscreen/en/index.html>> (acessado em 19/11/2010).

-
- ² Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M, Nicula F, Vass L, Valerianova Z, Voti L, Sauvaget C, Ronco G. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer*. 2009; 45(15):2649-58.
- ³ Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*. 1999; 318:904.
- ⁴ Anttila A, von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M, Nicula F, Vass L, Valerianova Z, Voti L, Sauvaget C, Ronco G. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer*. 2009; 45(15):2649-58.
- ⁵ Nicula FA, Anttila A, Neamtiu L, Zakelj MP, Tachezy R, Chil A, Grce M, Kesić V. Challenges in starting organised screening programmes for cervical cancer in the new member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009; 45(15):2679-84.
- ⁶ Adab P, McGhee SM, Yanova J, Wong CM, Hedley AJ. Effectiveness and efficiency of opportunistic cervical cancer screening: comparison with organized screening. *Med Care*. 2004; 42(6):600-9.
- ⁷ Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102(19):1478-88.
- ⁸ 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.
- ⁹ Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação de Programas de Prevenção e Controle de Câncer (ProOnco). Instituto Nacional do Câncer (INCA). 1988. Consenso - Periodicidade e Faixa Etária no Exame de Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino. Rio de Janeiro. ProOnco/INCA.
- ¹⁰ IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *BMJ*. 1986; 293:659-64.
- ¹¹ La Vecchia C, Decarli A, Gallus G. Epidemiological data on cervical carcinoma relevant to cytopathology. *Appl Pathol*. 1987; 5(1):25-32.

-
- ¹² Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008; 111 (1): 167-177.
- ¹³ Watson M, Saraiya M, Benard V, Coughlin SS, Flowers L, Cokkinides V, Schwenn M, Huang Y, Giuliano A. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer.* 2008; 113(10 Suppl):2855-64.
- ¹⁴ Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ.* 2009; 339:b2968.
- ¹⁵ Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006; 367(9509):489-98.
- ¹⁶ Sexually transmitted diseases treatment guideline, 2006. *MMER Recomm Rep* 2006; 55(RR-11):1-94.2006.
- ¹⁷ Sasieni P, Castañón A, Cuzick J. What is the right age for cervical cancer screening? *Womens Health (Lond Engl).* 2010; 6(1):1-4.
- ¹⁸ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2006. Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas - Recomendações para profissionais de saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(3): 213-236.
- ¹⁹ Shirata NK, Pereira SMM, Cavaliere MJ, Longatto Filho A, Utagawa ML, Shih LWS, Maeda MYS. Celularidade dos esfregaços cervicovaginais: importância em programas de garantia de qualidade em citopatologia. *J. Bras. Ginecol.* 1998; 108(3): 63-6.
- ²⁰ Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(1):3-9.
- ²¹ Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al.: American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52(6):342-62.
- ²² National Cancer Institute. Cervical Cancer Screening. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/cervical/healthprofessional> (acessado em 19/01/2011).
- ²³ Australian Government/National Health and Medical Research Council. Screening to Prevent Cervical Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic Women with

Screen Detected Abnormalities. Canberra: Biotext Pty Ltd.. 2005. Disponível em URL: <http://www.nhmrc.gov.au/PUBLICATIONS/synopses/wh39syn.htm> (acessado em 30/Set/2010).

²⁴ Boardman LA, Kennedy CM. Management of atypical squamous cells, low-grade squamous intraepithelial lesions, and cervical intraepithelial neoplasia 1. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008; 35(4):599-614.

²⁵ ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(6):1409-20.

²⁶ Centers for Disease Control and Prevention. 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases *MMWR*. 1998-47 (RR-1) 1-111.

²⁷ USPHS/IDSA guidelines for prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus . *MMWR REP* 48(rr-10) 1-59,61-66 1999.

2. Exame citopatológico normal

Resultado normal, alterações benignas e queixas ginecológicas

Dentro dos limites da normalidade no material examinado

Diagnóstico completamente normal. A inclusão da expressão "no material examinado" visa estabelecer, de forma clara e inequívoca, aspectos do material submetido ao exame¹.

Recomendação: Seguir a rotina de rastreamento citológico (B).

Alterações celulares benignas (reativas ou reparativas)

Inflamação sem identificação de agente

Caracterizada pela presença de alterações celulares epiteliais, geralmente determinadas pela ação de agentes físicos, os quais podem ser radioativos, mecânicos ou térmicos e químicos como medicamentos abrasivos ou cáusticos, quimioterápicos e acidez vaginal sobre o epitélio glandular^{2,3}. Ocasionalmente, pode-se observar alterações, em decorrência do uso do dispositivo intrauterino (DIU), em células endometriais e mesmo endocervicais^{4,5}. Casos especiais com alterações citológicas do tipo exsudato são observados⁶. O Papanicolaou apresenta evidentes limitações no estudo microbiológico, de forma que tais alterações podem se dever a patógeno não identificado. Os achados colposcópicos comuns são ectopias, vaginites e cervicites^{2,6}.

Recomendação: Havendo queixa clínica de leucorréia, a paciente deverá ser encaminhada para exame ginecológico. O tratamento deve seguir recomendação específica. Seguir a rotina de rastreamento citológico, independentemente do exame ginecológico (B).

Resultado indicando Metaplasia Escamosa Imatura

A palavra "imatura", em metaplasia escamosa, foi incluída na Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos buscando caracterizar que esta apresentação é considerada como do tipo reparativa².

Recomendação: Seguir a rotina de rastreamento citológico (B).

Resultado indicando Reparação

Decorre de lesões da mucosa com exposição do estroma e pode ser determinado por quaisquer dos agentes que determinam inflamação. É, geralmente, a fase final do processo inflamatório².

Recomendação: Seguir a rotina de rastreamento citológico (B).

Resultado indicando atrofia com inflamação

Na ausência de atipias, é um achado normal do período climatérico e somente demanda atenção ginecológica caso esteja associado a sintomas como secura vaginal e dispareunia. Não foram encontradas evidências para embasar uma conduta para melhorar a qualidade do esfregaço. Por outro lado, foram encontradas evidências de qualidade para tratamento da vaginite atrófica, favorecendo o tratamento tópico com estrogênios conjugados por 4 semanas^{7,8,9}. Na discussão da melhor recomendação, optamos pela experiência dos colposcopistas consultados.

Recomendação: Seguir a rotina de rastreamento citológico. Na eventualidade do laudo do exame citopatológico mencionar dificuldade diagnóstica decorrente da atrofia, deve ser prescrito um preparo estrogênico seguindo esquemas utilizados para tratamento da colpíte atrófica descritos a seguir e a nova citologia será coletada 7 dias após a parada do uso (B).

O tratamento da colpíte atrófica pode ser realizado através da administração vaginal de creme de estrogênios conjugados, 0,5 grama (0,3 mg)^{10,11,12} ou de creme de estriol, 1 grama^{7-9,13}.

Ambas as drogas devem ser utilizadas em aplicação diária, de preferência à noite, por 4 a 12 semanas em dois esquemas alternativos: durante 21 dias, com intervalo de 7 dias, ou 2 vezes por semana, sempre nos mesmos dias.

Apesar das evidências favoráveis às duas possibilidades terapêuticas, não foram encontrados estudos comparativos que nos permitam recomendar preferencialmente uma das duas. Na situação em que é contra-indicado o uso de estrogênios conjugados, parece-nos recomendável o uso de estriol (B).

Devido à absorção sistêmica do estrogênio tópico ser mínima não há contra-indicação do uso do mesmo nas mulheres com história de carcinoma de mama. O esquema recomendado é o mesmo utilizado para as demais mulheres como descrito acima¹⁴ (B).

Nas mulheres que fazem uso dos inibidores da aromatase a terapia com estrogênios para a melhora da vaginite atrófica está contra-indicada¹⁵ (D).

Resultado indicando Radiação

Este achado pode ocorrer nos casos de mulheres tratadas por radioterapia para câncer de colo uterino^{16,17}. O tratamento radioterápico prévio deve ser mencionado na requisição do exame.

Recomendação: Seguir a rotina de rastreamento citológico (B).

Achados Microbiológicos:

- Lactobacillus sp;
- Cocos;
- Outros Bacilos.

São considerados achados normais. Fazem parte da microbiota e na ausência de sinais e sintomas, sua presença não caracteriza infecção que necessite de tratamento⁵.

Recomendação: A paciente com sintomatologia, como corrimento, prurido ou odor genital, deve ser encaminhada para avaliação ginecológica (B). Seguir a rotina de rastreamento citológico (B).

Situações especiais

Mulheres até 20 anos, gestantes, na pós-menopausa, e imunossuprimidas com alterações celulares benignas não demandam recomendações especiais.

Referências

- ¹ Davey DD, Austin RM, Birdsong G, Buck H W, Cox JT, Darragh TM, Elgert P, Hanson V, Henry MR, Waldman J. ASCCP Patient Management Guidelines Pap Test Specimen Adequacy and Quality Indecators. *Am J Clin Pathol* 2002; 118(5):714-718.
- ² Malik SN, Wilkinson EJ, Drew PA, Hardt NS. Benign cellular changes in Pap smears. Causes and significance. *Acta Cytol.* 2001; 45(1):5-8.
- ³ Ghorab Z, Mahmood S, Schinella R. Endocervical reactive atypia: a histologic-cytologic study. *Diagn Cytopathol.* 2000; 22(6):342-6.
- ⁴ Hughes C, Woods J, Turner L, Gibbons D. Pseudo-decidual reaction to Mirena coil in a cervical smear: a potential diagnostic pitfall for false-positive cervical cytology. *Cytopathology.* 2005; 16(5):268-9.
- ⁵ Agarwal K, Sharma U, Acharya V. Microbial and cytopathological study of intrauterine contraceptive device users. *Indian J Med Sci.* 2004; 58(9):394-9.
- ⁶ Halford JA. Cytological features of chronic follicular cervicitis in liquid-based specimens: a potential diagnostic pitfall. *Cytopathology.* 2002; 13(6):364-70.
- ⁷ Lynch C. Vaginal Estrogen Therapy for the Treatment of Atrophic Vaginitis. *Journal of Women's Health.* 2008;18(10):1595-606.
- ⁸ Chollet JA, Carter G, Meyn LA, Mermelstein F, Balk JL. Efficacy and safety of vaginal estriol and progesterone in postmenopausal women with atrophic vaginitis. *Menopause.* 2009;16(5):978-83.
- ⁹ AL-Baghdadi O, Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climateric.* 2009; 12(2):91-105.
- ¹⁰ Bachmann G, Lobo R, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(1):67-76.
- ¹¹ Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, Ranganath R, Altomare C, Vieweg A, Graepel J, Helzner E. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause.* 2009; 16(4):719-727.

-
- ¹² Raymundo N, Yu-cheng B, Zi-yan H, Lai CH, Leung K, Subramaniam R, Bin-rong C, Ling YS, Nasri N, Calimon N. Treatment of atrophic vaginitis with topical conjugated equine estrogens in postmenopausal Asian women. *Climateric*. 2004; 7:312-8.
- ¹³ Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998; 92(4):722-27.
- ¹⁴ Derzko C, Elliot S, Lam W. Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Current Oncology*. 2007; 14 (1): s20-40.
- ¹⁵ Kendall A, Dowsett M, Falkerd E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of Oncology*. 2006; 17 (4):584-87.
- ¹⁶ Zannoni GF, Vellone VG. Accuracy of Papanicolaou smears in cervical cancer patients treated with radiochemotherapy followed by radical surgery. *Am J Clin Pathol*. 2008; 130(5):787-94.
- ¹⁷ Chien CR, Ting LL, Hsieh CY, Lai MS. Post-radiation Pap smear for Chinese patients with cervical cancer: a ten-year follow-up. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005; 26(6):619-22.

3. Atipias de significado indeterminado em células escamosas

O Sistema Bethesda foi criado numa reunião de especialistas em 1988, na cidade de Bethesda (Maryland, EUA), com o intuito de uniformizar a terminologia para laudos citopatológicos. O principal objetivo era estabelecer normas de classificação citológica para reduzir as dúvidas diagnósticas entre alterações celulares benignas e realmente atípicas¹. O termo atipias de significado indeterminado (do inglês ASCUS – *atypical squamous cells of undetermined significance*) foi introduzido nesta classificação, sendo definido como achados citológicos caracterizados pela presença de alterações celulares insuficientes para o diagnóstico de lesão intraepitelial². Como a nova categoria apresentava limitações por não definir se as alterações citológicas eram reparativas ou neoplásicas, houve uma revisão desta classificação em 2001. Esta categoria foi reclassificada em “ASC-US” – células escamosas atípicas de significado indeterminado e “ASC-H” – células escamosas atípicas não podendo se excluir lesão de alto grau³.

Esta subclassificação foi discutida e adotada pela Sociedade Brasileira de Citopatologia a partir de 2002 com as seguintes categorias: células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásico, em correspondência com a classificação ASC-US de Bethesda, e em células escamosas atípicas de significado indeterminado em que não se pode afastar lesão de alto grau, correspondendo a ASC-H⁴.

Atualmente, as atipias escamosas de significado indeterminado representam a atipia citológica mais comumente descrita nos resultados dos laudos citopatológicos do colo do útero. Segundo dados registrados no SISCOLO em 2009⁵, no Brasil o diagnóstico citológico de “ASC” representou 1,4% de todos os exames realizados e 53,5% de todos os exames alterados.

Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas

A prevalência deste diagnóstico citológico no Brasil foi de 1,2% dentre todos os exames realizados e de 46% considerando-se apenas os resultados alterados em 2009⁵. A revisão das diretrizes brasileiras na conduta de citologias com células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas envolveu uma revisão da

literatura nacional e internacional, com o objetivo de se verificar a probabilidade das mulheres com este laudo citológico serem portadoras de lesão mais grave (lesão precursora ou câncer cervical).

Estudos mostram a prevalência de lesão intraepitelial escamosa de alto grau e câncer cervical em cerca de 10% das mulheres com citologia de ASC-US⁶. Estudo realizado em mulheres atendidas pelo SUS na cidade do Rio de Janeiro⁷ mostrou uma prevalência de 1,85% de NIC II e III quando lhes foi atribuído este diagnóstico citopatológico. Segundo o American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) o diagnóstico ASC-US representa a alteração citológica mais comum nos EUA, respondendo por 4,4% de todos os diagnósticos citopatológicos. Dentre as mulheres com este diagnóstico, é observada prevalência de NIC II e III em 6,4 a 11,9% dos casos e de 0,1 a 0,2% de câncer⁸.

A reprodutibilidade deste diagnóstico citopatológico é pobre e estudos interobservador demonstram concordância entre citopatologistas variando entre 35 a 45%⁹. Baseando-se neste fato e na correlação com doença de baixa gravidade para a grande maioria das mulheres, uma conduta conservadora, pouco invasiva, é recomendável. Fatores como idade da mulher e a realização de rastreamento citológico prévio devem ser considerados nesta decisão. Além destes aspectos, deve-se considerar que a lesão invasora do colo do útero é claramente mais prevalente na quarta e quinta décadas de vida da mulher, onde se justifica um rastreamento mais intenso da doença¹⁰.

Observa-se similaridade de recomendações de conduta frente a uma mulher com ASC-US quando se considera as diretrizes construídas para a França¹¹, Reino Unido¹², Austrália¹³, Nova Zelândia¹⁴ e Estados Unidos¹⁵. Uma revisão e análise crítica destas diretrizes apontou a convergência de recomendações de repetição da citologia entre 6 e 12 meses. Na Nova Zelândia, utilizam o ponto de corte de 30 anos para determinar o intervalo de 12 meses para repetição da citologia em função de evidências de que o tempo médio para clareamento da infecção pelo HPV é de 6 a 18 meses. E como a infecção pelo HPV oncogênico é mais persistente nas mulheres com 30 anos ou mais, estas têm maior probabilidade de apresentarem lesões pré-invasivas¹⁴. O encaminhamento para a colposcopia é determinado caso este resultado seja mantido. Alguns países recomendam a utilização do teste de identificação para HPV oncogênico que, caso positivo, é critério para

encaminhamento para colposcopia. Todavia, esta proposta não se aplica à nossa realidade em função do alto custo do teste no mercado brasileiro e pelo fato de que a repetição do exame citopatológico cumpre o objetivo de identificar as mulheres que realmente precisam de colposcopia¹⁶.

A baixa prevalência de lesões pré-invasiva em mulheres com este diagnóstico citopatológico desaconselha uma abordagem do tipo “Ver e Tratar”¹⁷.

Recomendações: Diante de um resultado de exame citopatológico de ASC-US, a conduta na mulher com 30 anos ou mais, será a repetição do exame citopatológico num intervalo de 6 meses, precedida, quando necessário, do tratamento de processos infecciosos e de melhora do trofismo genital, com preparo estrogênico após a menopausa, na Unidade da Atenção Primária. Para as mulheres com idade inferior a 30 anos a repetição da colpocitologia está recomendada no intervalo de 12 meses (B).

Se dois exames citopatológicos subsequentes na Unidade da Atenção Primária com intervalo de 6 meses (ou 12 meses se com menos de 30 anos) forem negativos, a paciente deverá retornar à rotina de rastreamento citológico trienal. Porém, se o resultado de alguma citologia de repetição for igual ou mais significativa, a paciente deverá ser encaminhada à Unidade de Referência para colposcopia (B). Se houver um novo resultado diferente de ASC-US, a investigação deverá ser direcionada para o novo resultado (A).

Na colposcopia sem alterações, o retorno ao rastreio na unidade primária está recomendado com intervalo semestral ou anual na dependência da faixa etária (B). Na colposcopia com alterações deve-se realizar a biópsia (A). Em caso de aspecto colposcópico de baixo grau a paciente poderá ser apenas acompanhada, considerando-se outros fatores como idade, rastreio prévio e passado de doença cervical de baixo ou alto grau (B). Considerando-se a baixa prevalência de doença de alto grau e câncer nestas mulheres a conduta “ver e tratar” é inaceitável (D). Se, na biópsia, o resultado for de lesão intraepitelial de alto grau ou câncer, a conduta será específica para este resultado (vide lesão intraepitelial de alto grau) (A).

As condutas recomendadas para as pacientes com laudo citopatológico de ASC-US são apresentadas na Figura 2.

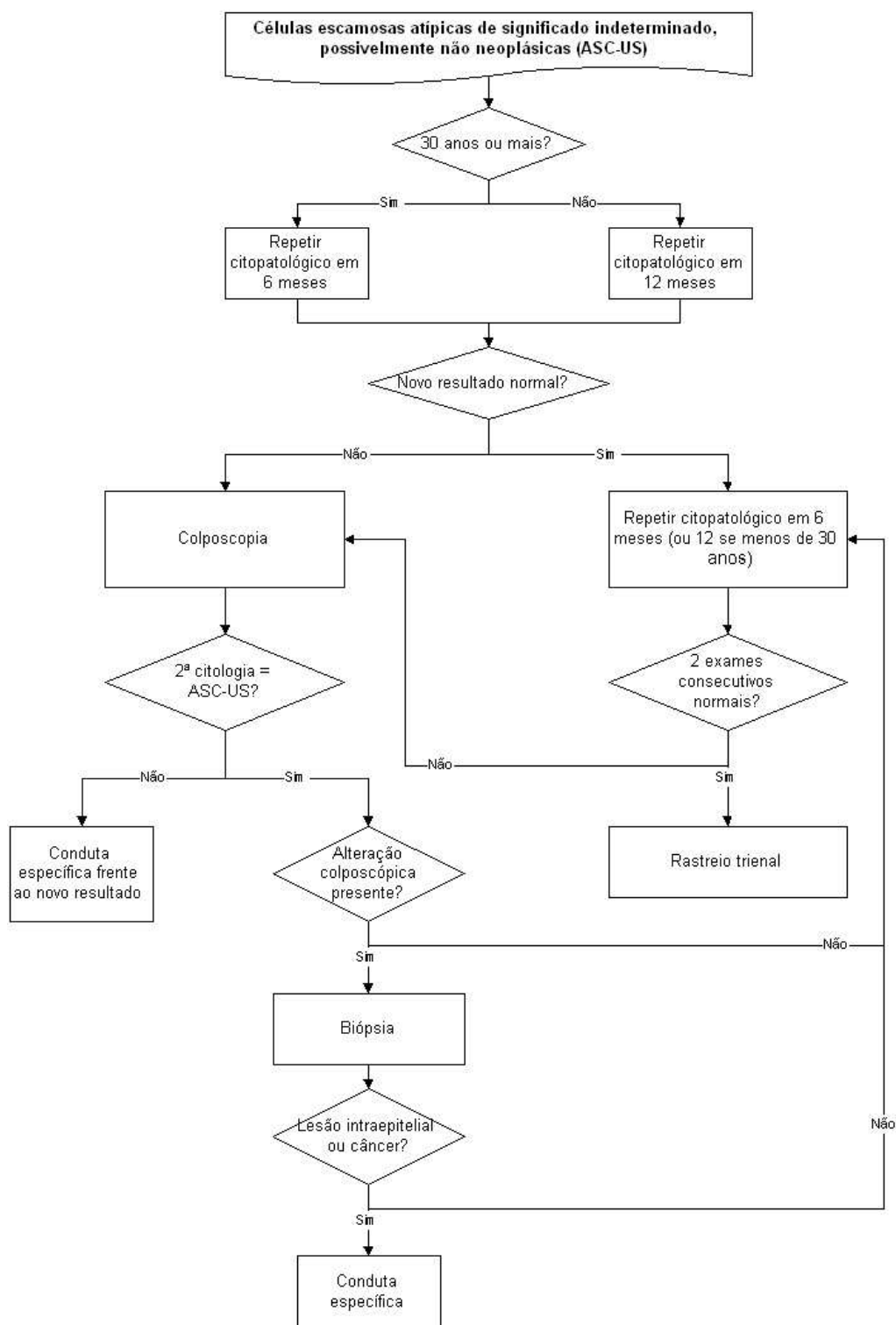


Figura 2 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de ASC-US.

Situações especiais: mulheres até 20 anos, gestantes e imunossuprimidas.

Mulheres até 20 anos

Nos primeiros anos de atividade sexual a maior parte das alterações citopatológicas corresponde apenas ao efeito citopático da infecção pelo HPV, que apresenta frequente remissão espontânea. Assim, não se justifica uma intensificação no rastreamento de lesões precursoras ou câncer cervical neste momento^{10,18}.

A prevalência de infecção por HPV neste grupo é alta e o resultado positivo não indica maior risco de lesão pré-invasiva¹⁹.

Recomendação: Se a mulher até 20 anos já estiver inserida no rastreamento do câncer cervical e apresentar exame citopatológico com ASC-US, deverá ser mantida em acompanhamento citopatológico anual até a regressão das alterações por um período de até 2 anos (B). Pode-se considerar regressão nos casos de duas citologias consecutivas negativas (A). Em caso de persistência após este período ou citologia com alterações mais relevantes, a mulher até 20 anos deverá ser encaminhada à colposcopia (B). A utilização de teste de HPV nesta população é considerado inaceitável (D).

Gestantes

A incidência do câncer cervical na gestação é rara, ocorrendo de 1 a 15 casos para 10.000 gestações²⁰ e, sendo assim, a abordagem na citologia de ASC-US não deve ser diferente na gestante (I).

Imunossuprimidas

Existem evidências de que o clareamento da infecção por HPV em pacientes infectadas pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) é mais lento, o que favorece um maior incidência de lesões cervicais mais graves²¹. Duerr e colaboradores mostraram, em estudo comparativo, que mulheres infectadas pelo HIV (principalmente aquelas com contagem de células CD4+ <200 células/mm³) com diagnóstico citopatológico equivalente (ASCUS) tinham maior percentual de progressão para lesão intraepitelial, em menor período de tempo (12 meses), quando comparado às não infectadas²². Existe consenso de

que mulheres imunossuprimidas têm, em geral, maior probabilidade de apresentarem lesões pré-invasivas, motivando recomendações diferenciadas de rastreio^{23,24}.

Recomendação: Mulheres imunodeprimidas com este resultado citológico devem ser encaminhadas para colposcopia já no primeiro exame alterado (B).

Células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau

A prevalência deste diagnóstico citológico no Brasil foi de 0,2% dentre todos os exames realizados e de 7% considerando-se apenas os resultados alterados em 2009⁵.

Estudos revelam prevalência de lesão de alto grau entre 12,2 e 68% e de câncer em torno de 1,3 a 3% nas mulheres com citologia de ASC-H^{25,26,27,28,29}. No estudo brasileiro acima mencionado, a prevalência de lesão intraepitelial de alto grau (NIC II/III) entre usuárias do SUS com este diagnóstico citopatológico foi de 19,29%. Nenhum caso de câncer cervical foi identificado⁷. Este foi o único artigo original publicado no Brasil.

Uma revisão de recomendações internacionais¹⁶ registrou que o encaminhamento destas pacientes para colposcopia é a conduta padrão na França, Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia, Estados Unidos e Canadá, considerando-se o maior risco de presença de lesões intraepiteliais ou invasoras.

Saad e colaboradores observaram maior frequência de citologia com resultado de ASC-H nas mulheres na peri-menopausa. Os autores identificaram 6% de casos de lesões de alto grau em um grupo de pacientes na pós-menopausa e em 22% nas pacientes estudadas na pré-menopausa³⁰.

O uso do teste de HPV oncogênico poderia contribuir na avaliação das mulheres com colposcopia insatisfatória sem alterações ou com achados colposcópicos menores, pois a ausência de HPV oncogênico assegura a inexistência de lesões precursoras ou câncer cervical³¹. Todavia, não existem estudos de custo-efetividade que demonstrem a vantagem desta prática frente seguimento com a citologia oncótica.

Recomendações: Todas as mulheres com laudo citopatológico de ASC-H devem ser encaminhadas à unidade secundária para colposcopia (A). Realizada a colposcopia, deve-se

considerar se é satisfatória ou insatisfatória. Para as mulheres em que o exame for satisfatório e sem alterações colposcópicas, uma nova citologia deverá ser obtida em 6 meses na unidade secundária e deverá retornar à unidade primária após duas citologias negativas seguidas (B). No resultado de citologia onde se mantêm o mesmo diagnóstico ou mais grave, mesmo na ausência de achados colposcópicos é recomendável a Exérese da Zona de Transformação (EZT) (B). Na presença de alterações colposcópicas, deve-se proceder à biópsia (B). Caso seja confirmada a presença de NIC II/III ou câncer, deverá ser seguida recomendação específica para estes diagnósticos (A).

Caso o diagnóstico histopatológico da biópsia seja negativo ou compatível com NIC I, em colposcopia satisfatória, uma nova citologia deverá ser obtida em 6 meses na unidade secundária e deverá retornar à unidade primária após duas citologias negativas seguidas (B).

Nos casos em que o exame colposcópico é insatisfatório e não revela alterações deverá ser colhida nova citologia endocervical (B). Se a nova citologia mantiver o mesmo resultado ou mostrar lesão de alto grau ou suspeita de câncer é recomendável a conização para diagnóstico (B). Caso a nova citologia seja negativa uma nova citologia deverá ser obtida em 6 meses na unidade secundária e deverá retornar à unidade primária após duas citologias negativas seguidas (B).

Alternativamente a uma nova citologia, quando for possível, poderá ser solicitada revisão da lâmina para revisão por outro laboratório ou por outros profissionais no mesmo laboratório. O resultado desta revisão será considerado como um novo resultado (I). Caso a revisão seja negativa a usuária deverá retornar ao rastreio habitual na atenção primária (A). Caso o diagnóstico de revisão mantiver o mesmo resultado ou alteração mais grave (lesão de alto grau ou suspeita de câncer) é recomendável a conização para diagnóstico (B).

Se presente alteração colposcópica, mesmo no exame insatisfatório, deve ser realizada biópsia (B). Caso confirme NIC II/III ou câncer, deve-se seguir conduta específica para estes diagnósticos (A). Caso contrário, deverá manter seguimento com exame citopatológico (B). Na persistência deste diagnóstico ou mais relevante, a paciente deve ser submetida à conização (B). Caso negativo, após dois exames consecutivos negativos, a paciente deverá retornar ao rastreio trienal (B). Nos casos de biópsia positiva para NIC II/III ou câncer a conduta será específica (A).

É recomendável o preparo com estrogênio em pacientes no climatério para o seguimento citológico (vide “Exame citopatológico normal – Resultado indicando atrofia com inflamação” – pág. 35-36) (B).

As condutas recomendadas para as pacientes com laudo citopatológico de ASC-H são apresentadas na Figura 3.

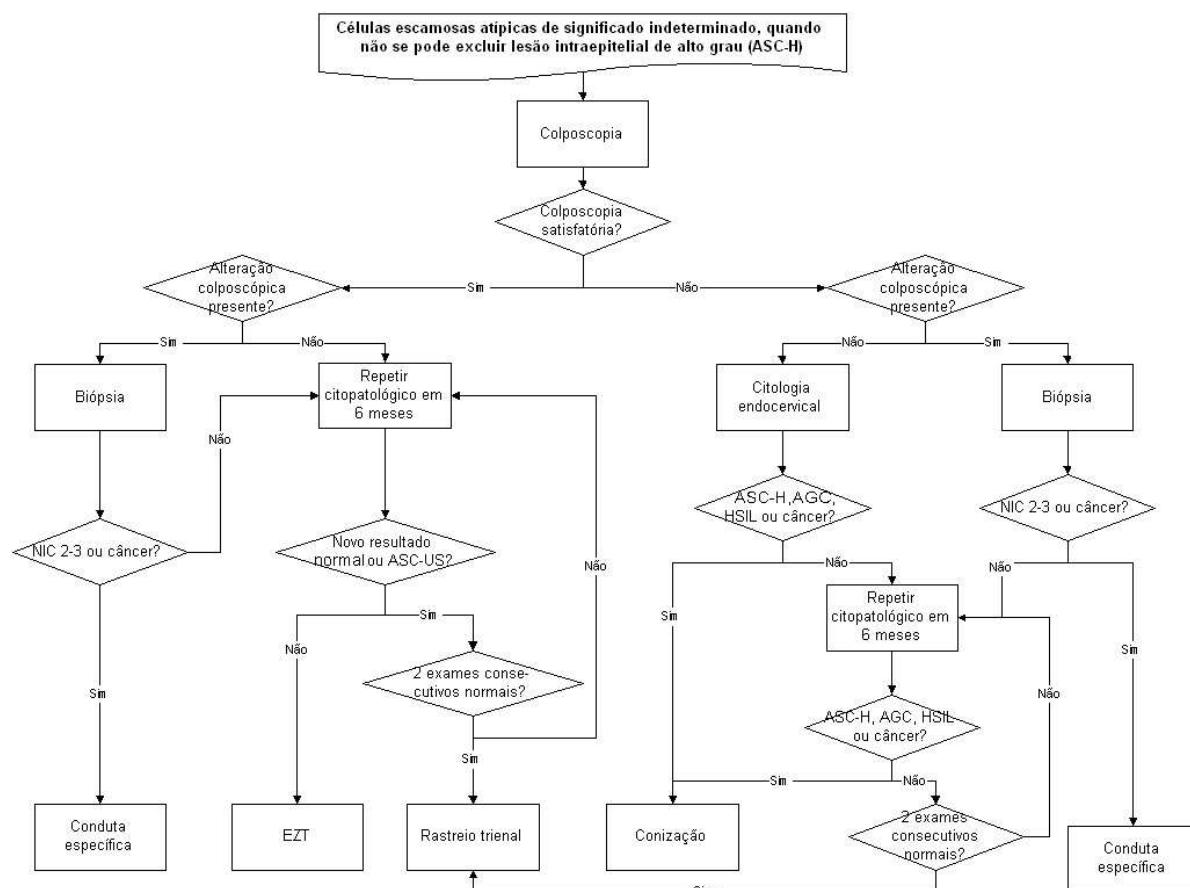


Figura 3 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de ASC-H.

Situações especiais: mulheres até 20 anos, gestantes e imunossuprimidas.

Mulheres até 20 anos

Existem evidências de maior probabilidade de regressão das lesões pré-invasivas lesões nesta faixa etária³², o que indica a possibilidade de uma conduta mais conservadora.

Recomendações: a conduta inicial, de encaminhamento para colposcopia, não deve ser diferente para esta faixa etária, mas achados negativos ou menores na colposcopia podem indicar seguimento citológico com intervalo de 12 meses (A). Nos casos de achados colposcópicos maiores a adolescente pode ser submetida à biopsia e a conduta deve ser seguida de acordo com o resultado histopatológico (A).

Gestantes

Onuma e colaboradores³³ mostraram prevalência de 13% de NIC II/III em gestantes com diagnóstico citopatológico de ASC-H e chamaram a atenção para o fato de que o maior número de células metaplásicas na gestação poderia mimetizar este diagnóstico. Outras evidências demonstram que o tratamento da lesão pré-invasiva durante a gestação pode ser adiado com segurança até o puerpério³⁴, apontando para a possibilidade de aguardar este período para uma abordagem invasiva.

Recomendações: a conduta com a gestante com ASC-H deve ser o encaminhamento para a colposcopia e realizar biopsia apenas se houver suspeita de lesão invasora (A). Assim a paciente deverá ser reavaliada em 2 meses após o parto na unidade secundária, para confirmação diagnóstica e decisão terapêutica (A).

Imunossuprimidas

A prevalência de lesões pré-invasivas em mulheres imunodeprimidas é mais alta que a observada em mulheres imunocompetentes, principalmente em pacientes com níveis de CD4 abaixo de 200/mm³³⁵. A falta de artigos publicados impediu a identificação de evidências para uma conduta diferenciada em pacientes imunossuprimidas. Apenas foi encontrado um artigo publicado que avalia a prevalência de lesões intraepiteliais em pacientes infectadas pelo **HIV** com citologia de ASC-H, que pode estar sujeito a viés de seleção. Este estudo mostra 1,9% de laudo citológico de ASC-H num grupo de pacientes acompanhadas na África do Sul, sendo que, destas, 38,5% tinham NIC II e 30,8% apresentaram NIC III. Não houve casos de lesão invasiva³⁶.

Recomendação: a conduta com a paciente infectada pelo HIV ou com outra forma de imunossupressão, não deve ser diferente das demais (B).

Células atípicas de origem indefinida, possivelmente não neoplásicas ou células atípicas de origem indefinida, que não se pode afastar lesão de alto grau

A categoria “origem indefinida” foi introduzida na Nomenclatura Brasileira de Laudos Cervicais⁴ destinada àquelas situações em que não se pode estabelecer com clareza a origem da célula atípica. Essa categoria tem baixa prevalência: segundo dados do SISCOLO⁵, foram registrados em 0,5% dentre os exames alterados e em 0,015% dentre todos os exames realizados. Sua abordagem pode ser direcionada para a conduta na presença de células escamosas atípicas ou de células glandulares atípicas, de acordo com os resultados dos exames citopatológicos subsequentes.

Foi encontrado apenas um estudo que tinha os objetivos de investigar a importância desta categoria diagnóstica e colaborar com a divulgação dessa nomenclatura. Neste estudo foram revistos casos de citologia com atipias de origem indefinida em dois centros (Santa Catarina e Paraná). De 30 laudos, 23 foram recategorizados com outros diagnósticos (19 não poderiam ser caracterizados como de origem indefinida e 4 continham artefatos técnicos). Dos 7 casos que restaram, a análise histológica de espécimes obtidos mostrou 4 casos com lesões glandulares, 1 caso com alteração escamosa e 1 com alterações dos 2 tipos celulares. A conclusão do estudo foi que o diagnóstico de células atípicas de origem indefinida é muito incomum e que uma cuidadosa revisão da lâmina, na maioria dos casos, resultará no encontro de campos de atipias de células glandulares (mais provável) ou mesmo escamosas (menos provável), o que será de grande benefício para a paciente, uma vez que condutas para esses diagnósticos já estão mais bem estabelecidas. Foi sugerido pelos autores que a persistência desse termo seja questionada nas futuras revisões de Nomenclatura Brasileira para Laudos Colpocitológicos³⁷.

Recomendações: Encaminhar para a unidade secundária para investigação (A). Além da avaliação colposcópica, deve-se realizar a investigação de endométrio e anexos por meio de

exame de imagem em mulheres com mais de 35 anos mesmo sem irregularidade menstrual, assim como nas mais jovens com sangramento uterino anormal (B).

Em colposcopia satisfatória ou não, com achados sugestivos de lesão intraepitelial ou câncer, realizar biópsia (A). Caso o diagnóstico histopatológico da biópsia seja negativo ou compatível com NIC I, uma nova citologia deverá ser obtida em 3 meses na unidade secundária e deverá retornar à unidade primária após duas citologias negativas seguidas (B). Se o diagnóstico histopatológico for NIC II ou mais grave seguir recomendação específica (A).

Quando a colposcopia não apresentar lesão, realizar imediatamente nova coleta de canal para exame citopatológico (B). Nos casos em que a nova citologia definir a origem da alteração (escamosa ou glandular) a conduta será de acordo com o novo resultado (B). Quando o novo exame citopatológico mantiver indefinição quanto à origem, reiniciar a investigação em 3 meses, incluindo a busca de patologia endometrial ou extra-uterina (B).

Quando na investigação for detectado patologia endometrial, esta deverá ser tratada antes de nova colheita citológica.

As condutas recomendadas para as pacientes com laudo citopatológico de células atípicas de origem indefinida são apresentadas na Figura 4.

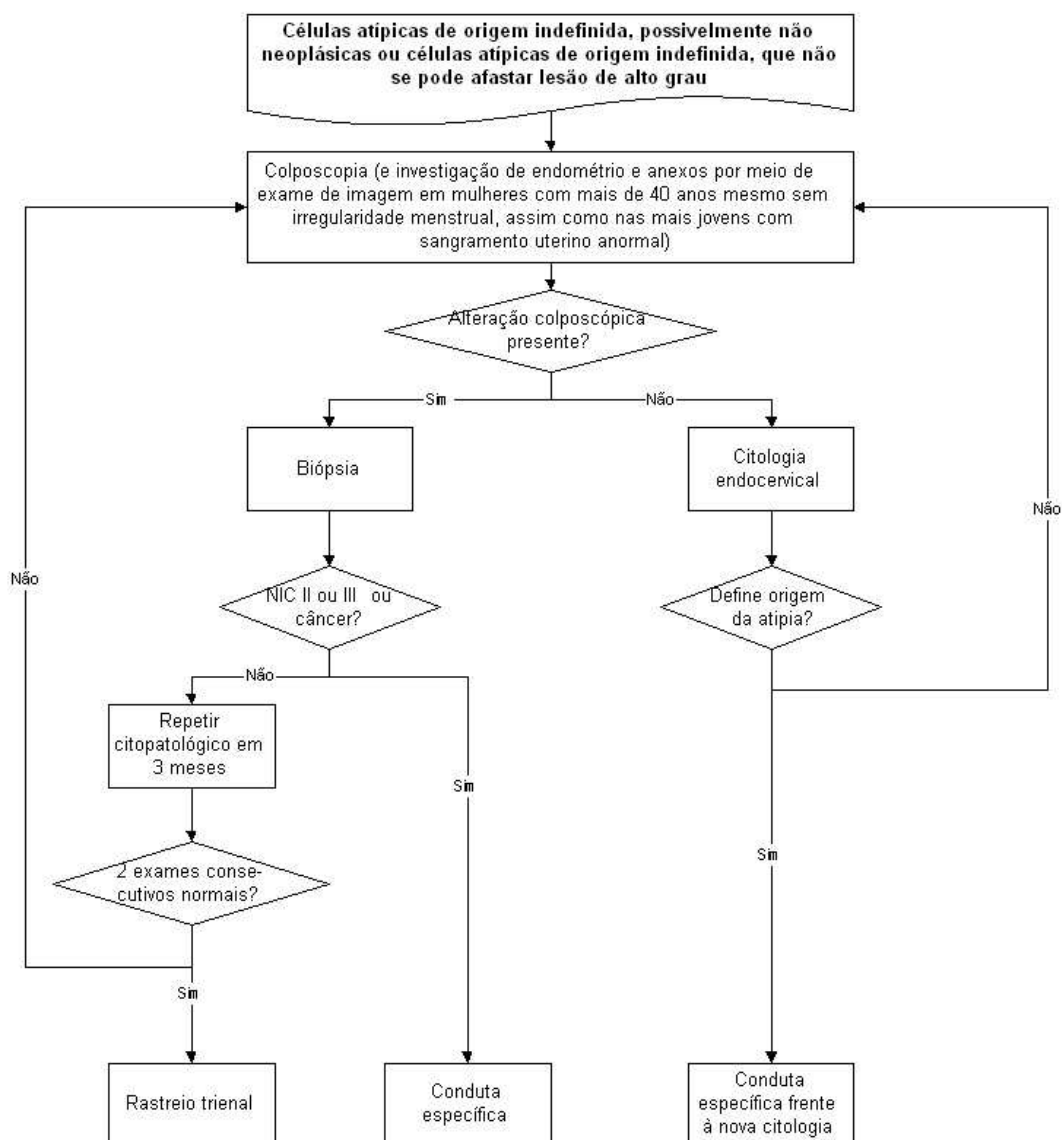


Figura 4 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de células atípicas de origem indefinida.

Referências

- ¹ Veiga FR, Russomano F, Camargo MJ, Monteiro ACS, Reis A, Tristão MA. Prevalência das lesões intra-epiteliais de alto grau em pacientes com citologia com diagnóstico persistente de ASCUS. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006; 28(2): 75-80.
- ² The 1988 Bethesda System for reporting cervical/ vaginal cytological diagnosis. National Cancer Institute Workshop. JAMA. 1989; 262(7):931-4.

-
- ³ Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287(16): 2114-9.
- ⁴ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2006. Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas - Recomendações para profissionais de saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(3): 213-236.
- ⁵ Ministério da Saúde. Sistema de Informação do câncer do colo do útero e Sistema de Informação do câncer de mama. Disponível em <http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php?area=0401> (acessado em 21/12/2010).
- ⁶ Kulasingam SL, Kim JJ, Lawrence WF, Mandelblatt JS, Myers ER, Schiffman M, Solomon D, Goldie SJ. Cost-effectiveness analysis based on the Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). 2006; 98(2):92-100.
- ⁷ Cytryn A, Russomano FB, Camargo MJ, Zardo LMG, Horta NMSR, Fonseca RCPF, Tristão MA, Monteiro ACS. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia grades II/III and cervical cancer in patients with cytological diagnosis of atypical squamous cells when high-grade intraepithelial lesions (ASC-H) cannot be ruled out. *São Paulo Med J*. 2009; 127(5):283-7.
- ⁸ ACOG Practice Bulletin Abnormal Cervical Cytology and Histology. *Obstet Gynecol*. 2008; 112(6):1419-44.
- ⁹ Bethesda Interobserver Reproducibility Project (BIRP). American Society of Cytopathology. <http://nih.techriver.net/index.php> (acessado em 01/10/2010).
- ¹⁰ Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodrigues AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370: 890-907.
- ¹¹ ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). 2002. Clinical Practice Guidelines. Management of a Patient with an Abnormal Cervical Smear. 2002 Update. Disponível em http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_267841/abnormal-cervical-smear-2002-update-guidelinespdf (acessado em 01/10/2010).

-
- ¹² NHS Cancer Screening Programmes. Colposcopy and Programme management. 2004. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Disponível em www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.html (acessado em 01/10/2010).
- ¹³ Australian Government/National Health and Medical Research Council. 2005. Screening to Prevent Cervical Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic Women with Screen Detected Abnormalities. Disponível em <http://www.nhmrc.gov.au/PUBLICATIONS/synopses/wh39syn.htm> (acessado em 01/10/2010).
- ¹⁴ Ministry of Health/National Screening Unit. 2008. Guidelines for Cervical Screening in New Zealand. Incorporating the Management of Women with Abnormal Cervical Smears. Disponível em [http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/8479/\\$File/cervical-screening-guidelines-aug08.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/8479/$File/cervical-screening-guidelines-aug08.pdf) (acessado em 01/10/2010).
- ¹⁵ ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetricians & Gynecologists number 99, December 2008. Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. Obstet Gynecol. 2008 Dec;112(6):1419-44.
- ¹⁶ Russomano F, Monteiro ACS, Mousinho RO. O diagnóstico citológico de células escamosas atípicas – uma avaliação crítica das recomendações diagnósticas. Rev Bras Ginecol Obstet. 2008; 30(11):573-82.
- ¹⁷ Wright TC, Massad S, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2007: 346-55.
- ¹⁸ Fletcher AH, Wilkinson EJ, Knapik JA. Oncogenic human papillomavirus testing in an adolescent population with atypical squamous cells of undetermined significance. J Low Genit Tract Dis 2009; 13(1):28-32.
- ¹⁹ ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetricians & Gynecologists number 99, Australian Government/National Health and Medical Research Council. 2005. Screening to Prevent Cervical Cancer.
- ²⁰ Bond S. Caring for Women With Abnormal Papanicolaou Tests During Pregnancy J Midwifery Womens Health. 2009; 54:201-210.

-
- ²¹ Koshiol JE, Schroeder JC, Jamieson DJ, Marshall SW, Duerr A, Heilig CM, Shah KV, Klein RS, Cu-Uvin S, Schuman P, Celentano D, Smith JS. Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *Int. J. Cancer*. 2006; 119:1623-9.
- ²² Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, Heilig CM, Klein RS, Cu-Uvin S, Schuman P, Anderson JR. HIV Epidemiology Research Study. 2006. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(6):855-61.
- ²³ Sexually transmitted disease treatment guideline, 2006. *MMER Recomm Rep* 2006; 55(RR-11): 1-94.
- ²⁴ ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1409-2
- ²⁵ Selvaggi SM. Reporting of atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) on cervical samples: is it significant? *Diagn Cytopathol*. 2003; 29(1):38-41.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Louro AP, Roberson J, Eltoum 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(3):392-7.
- ²⁸ 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 Cytopathol*. 2004; 32(4):243-6.
- ²⁹ 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 Cytopathol*. 2006; 34(1):62-6.
- ³⁰ Saad RS, Dabbs DJ, Kordunsky L, Kanbour-Shakir A, Silverman JF, Liu Y, Kanbour A. clinical significance of cytologic diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high grade, in perimenopausal and postmenopausal women. *Am J Clin Pathol* 2006; 126:381-388.

-
- ³¹ Bandyopadhyay S, Austin M, Dabbs D, Zhao C. Adjunctive Human papillomavirus DNA testing is a useful option in some clinical settings for disease risk assessment and triage of females with ASC-H Papanicolaou test results. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132:1874-81.
- ³² Moscicky AB. Management of adolescents with abnormal cytology and histology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008; 35(4):633-43.
- ³³ 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 lesions” in pregnant women. *Cancer Cytopathol*. 2006; 108(5):282-7.
- ³⁴ Patton AL, Duncan L, Bloom L, Phaneuf G, Zafar N. Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade intraepithelial lesion and its clinical significance in postmenopausal, pregnant, postpartum, and contraceptive-use patients. *Cancer Cytopathol*. 2008; 114(6):481-8.
- ³⁵ Firnhaber C, Van Lê H, Pettifor A, Schulze D, Michelow P, Sanne IM, Lewis DA, Williamson AL, Allan B, Williams S, Rinas A, Levin S, Smith JS. Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South África. *Cancer Causes Control*. 2010; 21:433-43.
- ³⁶ Michelow P, Hartman I, Schulze D, Lamla-Hillie S, Williams S. Atypical squamous cells, cannot exclude high grade squamous intraepithelial (ASC-H) in HIV-positive women. *Cytojournal*. 2010; 7:1-6.
- ³⁷ Pinto AP, Collaço LM, Maia LR, Shiokawa L, Tavares TG, Bezerra K, Gonçalves RF. Investigação do valor da categoria diagnóstica de células epiteliais atípicas, de significado indeterminado, e origem indefinida da nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. *J Bras Patol Med Lab*. 2006; 42(2):133-11.

4. Atipias de significado indeterminado em células glandulares

Células glandulares atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas ou em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau

A prevalência destes diagnósticos citológicos no Brasil foi de 0,13% dentre todos os exames satisfatórios realizados e de 4,6% considerando-se apenas os resultados alterados em 2009¹. Buscando a prevalência destes diagnósticos em outros países, encontramos que, na Bélgica, células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC) são diagnosticadas em 0,1% das citologias². Em outras publicações estes valores oscilam entre 0,08% e 0,81%³.

Apesar da baixa prevalência de células glandulares atípicas, este diagnóstico se torna muito importante pela alta frequência da associação com alterações neoplásicas como neoplasia intraepitelial escamosa, adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasor de colo e do endométrio e, mais raramente, com neoplasias extra-uterinas. Outros achados benignos como adenose vaginal, pólipos endometriais e endocervicais, quadros inflamatórios e alterações reativas também podem ser responsáveis por estas atipias celulares⁴.

A Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais⁵ estabeleceu as categorias diagnósticas de células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas e em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau[§], que podem ser consideradas análogas às categorias de células glandulares atípicas sem outra especificação e favorecendo neoplasia, utilizadas no Sistema Bethesda^{6,7}. O Sistema Bethesda ainda prevê a possibilidade especificação se as atipias celulares são em células endocervicais ou células endometriais⁸.

Considerando o conjunto de atipias em células glandulares, temos uma associação com neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II, III ou câncer em 15 a 56% dos casos, sendo as NIC mais comuns e associadas às pacientes com menos de 40 anos e as neoplasias invasivas mais associadas às pacientes acima desta idade⁷. Dentre as atipias em células glandulares sem especificação, o equivalente às AGC possivelmente não neoplásicas, foi

[§] Para efeito de simplificação e considerando que as recomendações a seguir não diferenciam estes dois diagnósticos, passaremos a utilizar abreviação AGC, para defini-las de forma genérica.

encontrada associação com doença (NIC II ou mais grave) em 29% dos casos. Já nas atipias glandulares favorecendo neoplasia, o equivalente às AGC em que não se pode excluir lesão de alto grau, este percentual chegou a 57%^{9,10,11}.

Um fato a ser considerado que dificulta o diagnóstico das lesões glandulares durante a colposcopia é a existência de significativo percentual de lesões multifocais e ausência de aspectos sugestivos de lesões desta natureza¹².

Outro aspecto clinicamente relevante é que as patologias endometriais, possivelmente encontradas em pacientes com este diagnóstico citológico, são mais frequentes em pacientes com mais de 35 anos e, naquelas mais jovens, com sangramento uterino anormal, anovulação crônica e obesidade, o que aponta para a necessidade de investigação endometrial nestas situações¹³.

A presença de DNA-HPV oncogênico mostrou associação com doença (NIC II ou mais grave) em 40% dos casos, contra 4% quando o teste foi negativo, apontando para uma possível aplicação na investigação destas mulheres. Todavia, não existem estudos de custo-efetividade que demonstrem superioridade deste teste em relação a outras estratégias diagnósticas. Ainda, quando as atipias descritas estiverem referidas a células endometriais, ovarianas ou de trompas, o teste de DNA-HPV não oferece qualquer vantagem^{14,15}.

Recomendações de condutas diferentes para células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas e para aquelas em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau parecem não se justificar até o momento, considerando que a utilização de várias estratégias de abordagens iniciais semelhantes tem se mostrado eficazes no diagnóstico das neoplasias associadas a este diagnóstico citopatológico¹⁶.

Alguns estudos vêm tentando definir novas estratégias de investigação para população de maior risco, separando por tipos de atipias celulares, idade e *status* de HPV¹⁴, porém não encontramos consistência suficiente para considerá-los nestas recomendações.

Na avaliação do canal endocervical, a citologia obtida por escovado e disposta em lâmina única tem demonstrado desempenho diagnóstico superior ao raspado endocervical obtido por curetagem. Além disto, este último método costuma fornecer menor percentual de material adequado para diagnóstico¹⁷.

Recomendações: pacientes com diagnóstico citológico de AGC devem ser encaminhadas para colposcopia (A). Na colposcopia deve ser realizada coleta de material para citologia do canal cervical (A). É recomendável a avaliação endometrial (com ultrassonografia e/ou estudo anatomo-patológico) em pacientes acima de 35 anos (A). Abaixo dessa idade, a investigação endometrial deverá ser realizada se presente sangramento uterino anormal (A). A investigação de patologia extra-uterina também estará indicada nos casos em que, persistente o diagnóstico de AGC, ao final da investigação não foi possível concluir pelo diagnóstico de doença do colo do útero, independente da idade (I).

Durante a colposcopia, se encontradas alterações, quaisquer que sejam, deve ser realizada a biópsia (A). Caso o exame histopatológico desta biópsia for compatível com adenocarcinoma in situ/invasor, seguir recomendações específicas (vide adiante) (A). No caso de diagnóstico de NIC II ou III, deve-se buscar excluir doença glandular, considerando o diagnóstico da citologia endocervical, colhida no momento da colposcopia, e outros exames solicitados para avaliação de endométrio ou outros órgãos pélvicos (A). Independente do diagnóstico de doença escamosa, nos casos em que a nova citologia mantiver o diagnóstico de AGC, é recomendável a conização do colo, de preferência através de uma técnica que produza um espécime íntegro para adequada avaliação de margens (A). Se a nova citologia sugerir doença escamosa ou for negativa, seguir recomendação específica para o diagnóstico obtido pela biópsia ou da nova citologia (o que for mais grave) (A).

Caso o resultado da biópsia seja negativo ou na ausência de lesão colposcópica, considerar o diagnóstico da nova citologia para definição de conduta (A). Caso mantenha o diagnóstico de AGC, é recomendável a conização do colo (A). Se a citologia colhida no mesmo momento da colposcopia for negativa, a mulher deverá ser seguida com citologia semestral na unidade secundária. Após 2 anos com exames semestrais normais, a paciente deve retornar ao rastreio trienal (B).

Nos casos de persistência de AGC em que não foi possível concluir um diagnóstico de patologia no colo, mesmo com ultrassonografia normal, estará indicada a avaliação histológica endometrial (B).

As condutas recomendadas para as pacientes com laudo citopatológico de AGC são apresentadas na Figura 5.

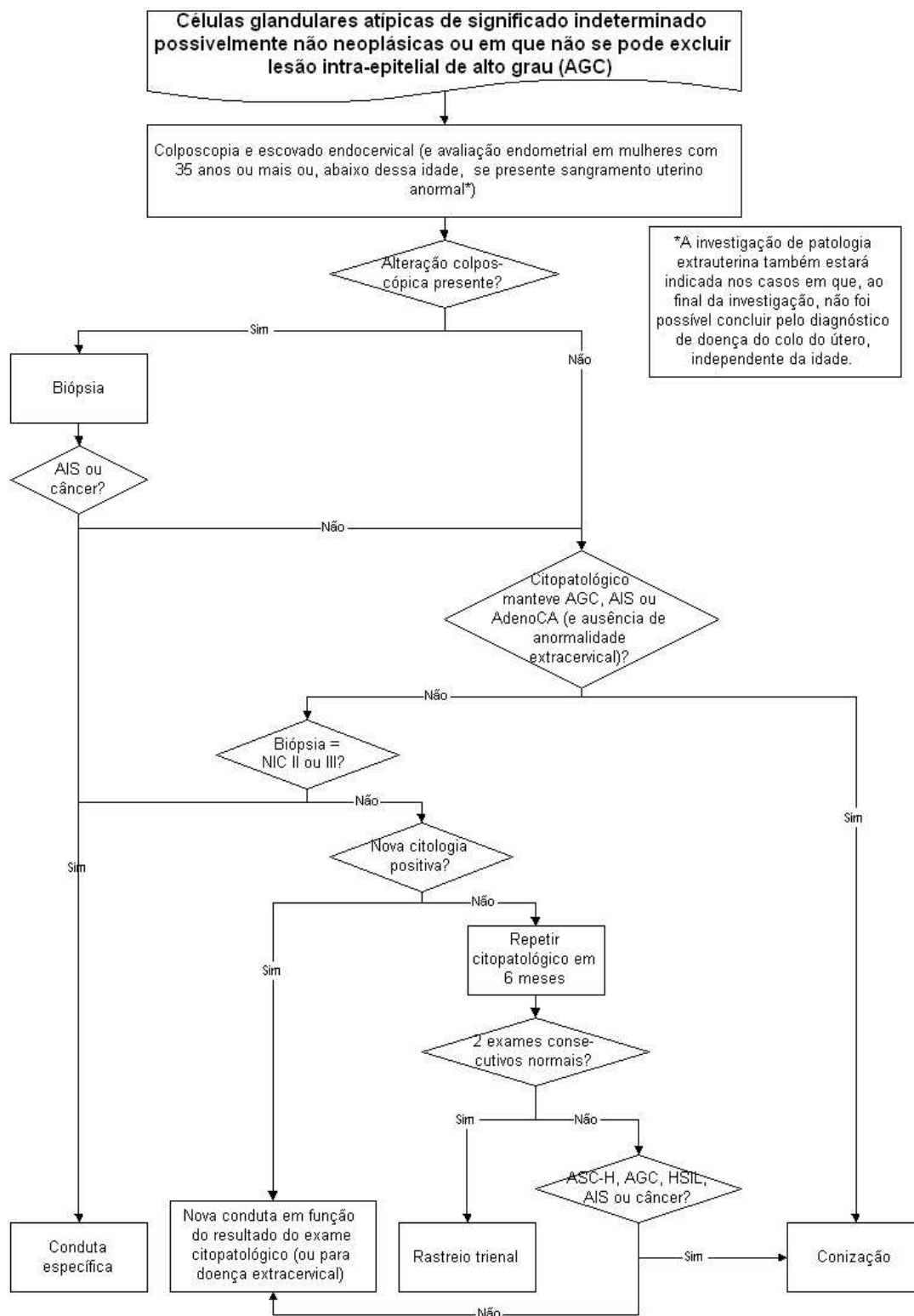


Figura 5 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de AGC.

Situações especiais: mulheres até 20 anos, pós-menopausa, imunossuprimidas e gestantes.

Mulheres até 20 anos, pós-menopausa e imunossuprimidas

Mulheres até 20 anos e imunossuprimidas devem ser investigadas da mesma forma que as demais mulheres.

Gestantes

Devem ser investigadas da mesma maneira, exceto pelo estudo endometrial, que não é factível (D). A biópsia de colo do útero deverá ser realizada apenas na suspeita de doença invasiva e a conização, caso indicada, deverá ser realizada 90 dias após o parto (A).

Referências

¹ Ministério da Saúde. Sistema de Informação do câncer do colo do útero e Sistema de Informação do câncer de mama. Disponível em <http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php?area=0401> (acessado em 21/12/2010).

² Arbyn M, Van Nieuwenhuysse A, Bogers J, De Jonge E, De Beeck LO, Matheï C, Buntinx F. Cytological screening for cervical cancer in the province of Limburg, Belgium. *Eur J Cancer Prev.* 2011; 20(1):18-24.

³ Campaner AB, Galvão MAL, Santos RE, Aoki T. Células glandulares atípicas em esfregaços cervicovaginais: significância e aspectos atuais. *J. bras. patol. med. Lab.* 2007; 43(1): 37-43.

⁴ Kumar N, Bongiovanni M, Molliet MJ, Pelte MF, Egger JF, Pache JC. Diverse glandular pathologies coexist with high-grade squamous intraepithelial lesion in cyto-histological review of atypical glandular cells on ThinPrep specimens. *Cytopathology.* 2009; 20(6): 351-8.

⁵ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2006. Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas - Recomendações para profissionais de saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(3): 213-236.

-
- ⁶ Zhao C, Austin RM, Pan J, Barr N, Martin SE, Raza A, Cobb C. Clinical significance of atypical glandular cells in conventional pap smears in a large, high-risk U.S. west coast minority population. *Acta Cytol.* 2009; 53(2): 153-9.
- ⁷ Dunton CJ. Management of atypical glandular cells and adenocarcinoma in situ. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008; 35(4): 623-32.
- ⁸ Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002; 287(16): 2114-9.
- ⁹ Scheiden R, Wagener C, Knolle U, Dippel W, Capesius C. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: incidence and follow-up. *BMC Cancer.* 2004; 4: 37.
- ¹⁰ Wang QX, Wang SZ, Liu J. Clinical significance on atypical cervical glandular cytology *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009; 89(39): 2779-82.
- ¹¹ Adhya AK, Mahesha V, Srinivasan R, Nijhawan R, Rajwanshi A, Suri V, Dhaliwal LK. Atypical glandular cells in cervical smears: histological correlation and a suggested plan of management based on age of the patient in a low-resource setting. *Cytopathology.* 2009; 20(6): 375-9.
- ¹² Cullimore, J. The management of atypical intraepithelial glandular lesions. In: Prendiville W, Ritter J, Tatti S, Twiggs L. *Colposcopy: Management Options.* Saunders: Philadelphia; 2003. Pág. 165-170.
- ¹³ Iram S, Musonda P, Ewies AA. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? A retrospective non-comparative study of 3006 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 148(1):86-9.
- ¹⁴ Rabelo-Santos SH, Derchain SF, Villa LL, Costa MC, Sarian LO, do Amaral Westin MC, Kornegay J, Zeferino LC. Human papillomavirus-specific genotypes in cervical lesions of women referred for smears with atypical glandular cells or adenocarcinoma in situ. *Int J Gynecol Pathol.* 2009; 28(3): 272-8.
- ¹⁵ Sharpless KE, O'Sullivan DM, Schnatz PF. The utility of human papillomavirus testing in the management of atypical glandular cells on cytology. *J Low Genit Tract Dis.* 2009; 13(2): 72-8.

¹⁶ Derchain SF, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, Zeferino LC, de Oliveira Zambeli ER, do Amaral Westin MC, de Angelo Andrade LA, Syrjänen KJ. Human papillomavirus DNA detection and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma in situ in their Pap smears. *Gynecol Oncol.* 2004; 95:618-23.

¹⁷ Maksem JA. Endocervical curetting vs. endocervical brushing as case finding methods. *Diagn Cytopathol.* 2006 May;34(5):313-6.

5. Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL)**

A prevalência de LSIL foi de 0,8% dentre todos os exames citopatológicos realizados no Brasil em 2009. Considerando-se apenas os exames anormais, a prevalência de LSIL foi de 31%, representando o segundo diagnóstico citopatológico mais frequente demandando investigação ou acompanhamento adicional, precedida apenas pela categoria ASC-US¹.

A reprodutibilidade interobservadores do diagnóstico citopatológico de LSIL é considerada moderada ($kappa$ 0,46 IC 95%: 0,44-0,48)², o que pode justificar a existência de lesões mais graves dentre pacientes com este diagnóstico citopatológico. A prevalência de lesões pré-invasivas (NIC II/III) ou câncer, relatada na literatura, após exame citopatológico compatível com LSIL, varia de 11,8 a 23,3%³, o que aponta para a possibilidade de subdiagnóstico ao exame citopatológico. A maioria dessas alterações citológicas regride espontaneamente, na medida em que espelha a manifestação morfológica da infecção aguda e transitória pelo HPV⁴.

As condutas preconizadas internacionalmente para abordagem inicial de pacientes com diagnóstico citopatológico de LSIL variam entre o encaminhamento imediato para a colposcopia e a repetição da citologia em intervalos variáveis, com encaminhamento para colposcopia caso o resultado subsequente mantenha atipia^{5,6,7,8,9,10}.

Evidências obtidas em um grande ensaio clínico, conduzido nos Estados Unidos, sobre a melhor conduta em mulheres com diagnóstico citopatológico de LSIL ou ASCUS concluiu que tanto o encaminhamento imediato para colposcopia como o seguimento citológico são condutas aceitáveis nesta situação¹¹. O encaminhamento imediato para colposcopia, como abordagem inicial de pacientes com diagnóstico citológico de LSIL é apoiado no argumento de que há, nesses casos, a possibilidade da presença de lesões mais graves. Contudo, essa conduta desconsidera o conceito vigente de que a LSIL representa a manifestação citológica da infecção causada pelo HPV, altamente prevalente e com potencial de regressão frequente, especialmente em mulheres com menos de 30 anos⁴. A compreensão da história natural da infecção pelo HPV embasa o adiamento da investigação, evitando o sobrediagnóstico ou sobretratamento induzido pela abordagem de

** Do inglês *Low-grade intraepithelial neoplasia*. Também é utilizada a sigla LIEBG.

lesões que tendem à regressão espontânea. Os estudos que buscam estabelecer o risco de progressão e a probabilidade de regressão de atipias citológicas sofrem de várias limitações, relacionadas ao tamanho amostral e ao teste diagnóstico, pois, se baseado na citologia, têm limitações de acurácia e, se baseado em biópsia, pode ter havido mudança na história natural da doença. Uma metanálise de estudos publicados após 1970 estimou que 47,4% das LSIL regredem a exames normais após 24 meses, mas, mais importante, apenas 0,2% das mulheres com este diagnóstico citológico evoluem para o carcinoma invasor¹².

Este comportamento benigno deste grau de alteração associado ao risco de ocorrência de efeitos adversos psíquicos¹³ e físicos, como hemorragia, infecção e desfechos obstétricos significativos¹⁴ tem levado a recomendações mais conservadoras.

Um ensaio clínico envolvendo mulheres brasileiras e canadenses demonstrou que o risco de progressão de NIC I comprovada por biópsia, em 18 meses, não era diferente em mulheres tratadas excisionalmente ou apenas seguidas com exame citopatológico e colposcópico¹⁵.

A aplicação do teste de DNA-HPV, recomendada em outros países em algumas situações relacionadas a este diagnóstico citopatológico¹⁶, não tem se mostrado de utilidade significativa porque, na maioria dos casos, são encontrados HPV oncogênico, não influenciando o manejo clínico¹⁷.

Não foram encontradas evidências da melhor rotina de seguimento após tratamento de NIC I.

Recomendações: mulheres com diagnóstico citopatológico de LSIL devem repetir o exame citopatológico em seis meses na unidade de atenção primária (A). Processos infecciosos ou atrofia genital identificados devem ser tratados antes desta nova coleta (A). Se a citologia de repetição for negativa em dois exames consecutivos, a paciente deve retornar à rotina de rastreamento citológico trienal na unidade de atenção primária (B). Se qualquer citologia subsequente for positiva, encaminhar à unidade de referência para colposcopia (A).

Na colposcopia, satisfatória ou insatisfatória, se presentes alterações no colo do útero, deve-se realizar a biópsia (A), seguindo-se conduta específica a partir do resultado do exame histopatológico. Quando presentes alterações menores, a biópsia poderá ser dispensada, considerando-se outros fatores como idade menor do que 30 anos, rastreio

prévio negativo e ausência de história de doença cervical de baixo ou alto grau. As pacientes não submetidas à biópsia devem ser seguidas com citologia e colposcopia semestral (B), seguindo-se conduta específica a partir dos resultados subsequentes.

Na colposcopia sem alterações visíveis, é recomendado o controle citológico semestral (B). O exame da vagina, embora rotineiro, deve ser enfatizado nesta situação (B). Após 2 exames citopatológicos consecutivos negativos, a paciente deve retornar à rotina de rastreamento citológico trienal na unidade de atenção primária (A). Mantido o diagnóstico citopatológico de LSIL, a mulher deverá ser mantida em seguimento até que os exames retornem à normalidade (A). Caso, neste seguimento, seja obtido um diagnóstico mais relevante (ASC-H, HSIL, AGC ou câncer), a conduta deverá ser definida em função deste novo resultado (A).

Frente ao diagnóstico histológico de NIC I recomenda-se o seguimento citológico semestral (A). Nas mulheres com 21 anos ou mais, com persistência da NIC I por 24 meses, a manutenção do seguimento citológico ou tratamento são aceitáveis (I). Se a opção for pelo tratamento, nos casos de colposcopia satisfatória (zona de transformação completamente visível) pode-se optar por métodos destrutivos (eletrocauterização, criocauterização ou laserterapia) ou EZT (A). Nos casos de lesão recorrente, o tratamento excisional se faz necessário (A). Na colposcopia insatisfatória a conização estará indicada (B).

As condutas recomendadas para as pacientes com laudo citopatológico de LSIL são apresentadas na Figura 6.

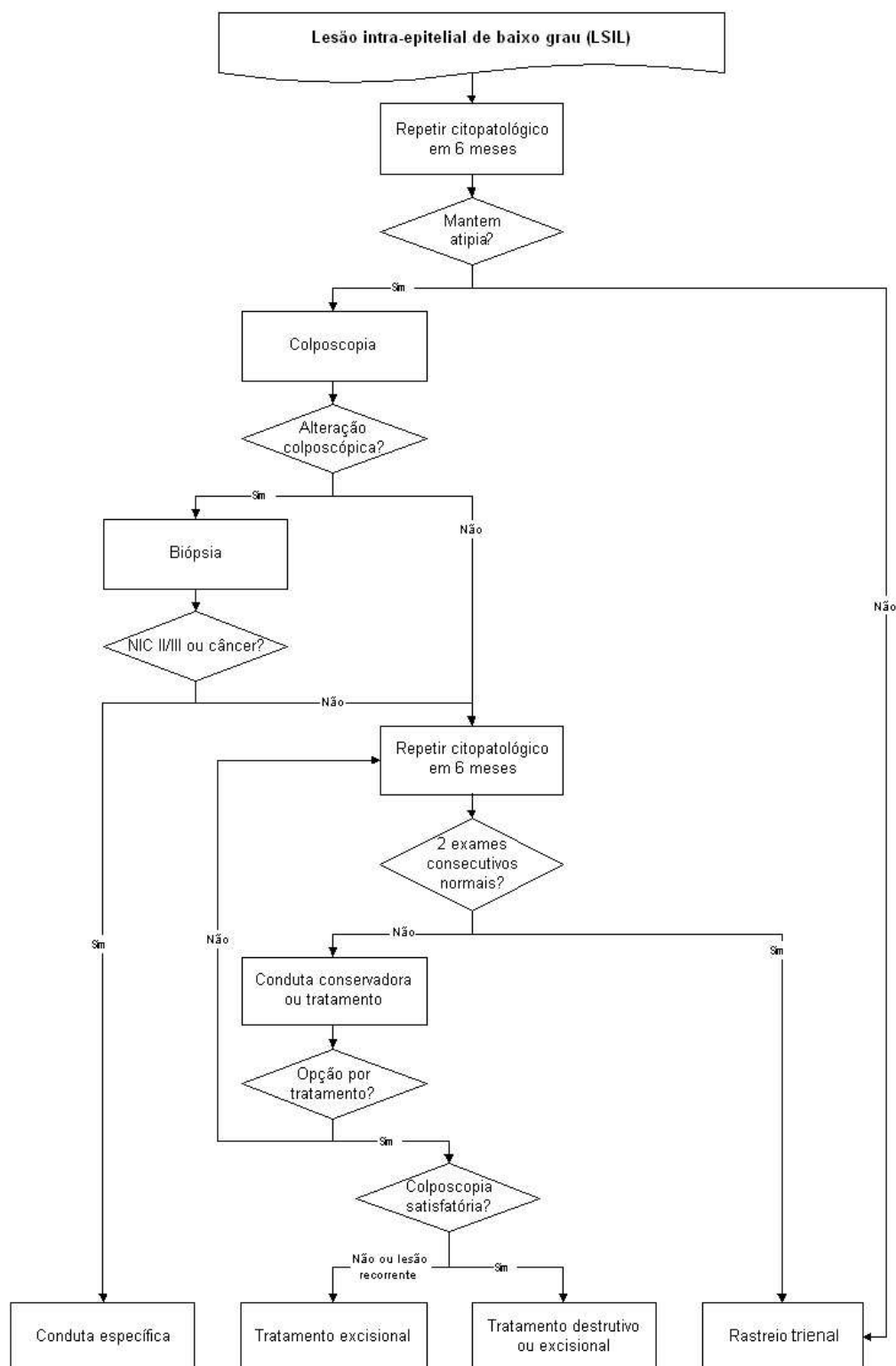


Figura 6 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de LSIL.

Situações especiais: mulheres até 20 anos, gestantes, pós-menopausa e imunossuprimidas.

Mulheres até 20 anos

Nesta faixa etária, existem evidências de maior incidência, maior probabilidade de regressão de LSIL e raridade de lesões invasivas, o que vem norteando recomendações de conduta mais conservador^{9,18}. Nesse grupo de pacientes foi observada regressão de LSIL em 60% dos casos num período de 12 meses e de até 90% em 3 anos. Tal fato, aliado a possíveis danos decorrentes da investigação e tratamento de lesões intraepiteliais, demonstra que devemos ser mais expectantes e menos invasivos¹⁸.

A alta prevalência de DNA- HPV em adolescentes exclui a utilização desse teste na prática clínica. Cerca de 90% das infecções por HPV na adolescência são transitórias e o HPV não é mais detectado em até 2 anos¹⁹. Recomendações internacionais têm sido modificadas no sentido de evitar tratamentos desnecessários^{20,21}.

Recomendação: mulheres até 20 anos, caso tenham sido submetidas ao exame citopatológico e apresentem alterações sugestivas de LSIL, deverão repetir o exame citopatológico a cada 12 meses, sendo referidas para colposcopia somente se houver persistência deste diagnóstico citopatológico por 24 meses (A). A qualquer momento, caso apresentem citologia com alterações mais graves, deverão ser encaminhadas à colposcopia (A).

Frente ao diagnóstico histológico de NIC I em mulheres até 20 anos, o tratamento deve ser evitado e mantido o seguimento citológico anual até que completem os 21 anos. Neste momento, devem ser abordadas como as demais mulheres (A). Métodos excisionais não estão indicados antes dos 21 anos (D).

As condutas recomendadas para as pacientes de até 20 anos com laudo citopatológico de LSIL são apresentadas na Figura 7.

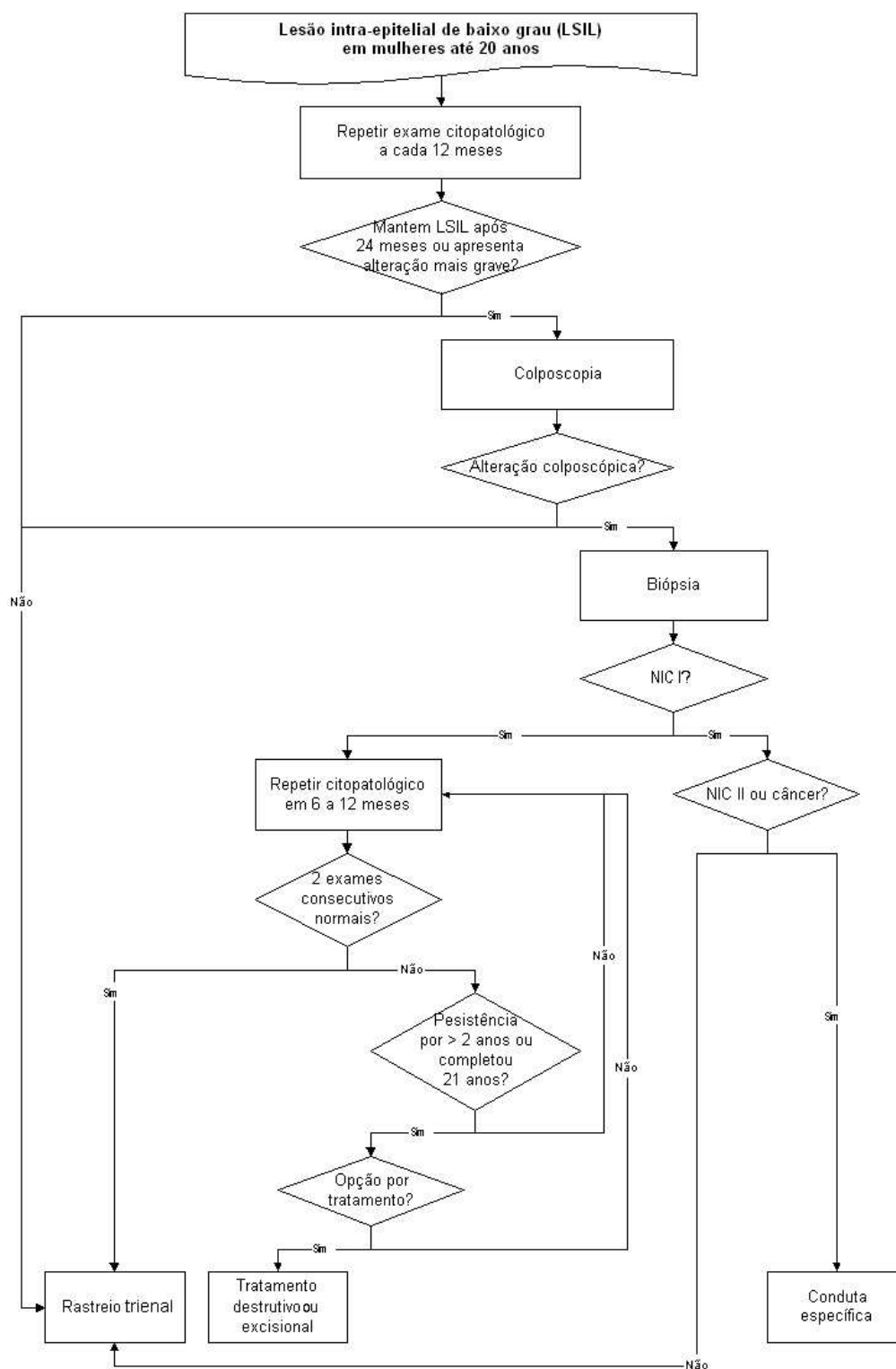


Figura 7 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de LSIL.

Gestantes

As mulheres gestantes com exame citopatológico sugestivo de LSIL deverão ser abordadas como as demais mulheres (A). Gestantes com 30 ou mais semanas de gestação deverão ser encaminhadas para colposcopia somente após 3 meses do parto (B). Somente deverão ser submetidas à biópsia as gestantes com alterações colposcópicas sugestivas de invasão (A). Pacientes gestantes com diagnóstico histopatológico de NIC I devem aguardar até 3 meses após o parto para reavaliação (A).

Mulheres na pós-menopausa

Essas pacientes, em razão da deficiência de estrogênio, sofrem alterações celulares importantes no colo uterino e vagina. Estas alterações citopatológicas incluem halos perinucleares, variações no tamanho do núcleo e multinucleação. A terapia através de estrogênio tópico melhora a qualidade do exame citológico¹⁹.

Recomendações: Mulheres na pós-menopausa com diagnóstico citopatológico de LSIL devem ser abordadas como as demais mulheres, mas a segunda coleta deve ser precedida de tratamento da colpíte atrófica (vide “Exame citopatológico normal – Resultado indicando atrofia com inflamação” – pág. 35-36).

Imunossuprimidas

As evidências sugerem que, diante de qualquer anormalidade citológica, mulheres imunossuprimidas devem ser encaminhadas imediatamente para colposcopia²².

Recomendações: Mulheres imunossuprimidas, como as infectadas pelo HIV, transplantadas, com doenças autoimunes ou em uso de drogas imunossupressoras, devem ser encaminhadas para colposcopia após o primeiro exame citopatológico mostrando LSIL (B).

As lesões persistentes devem ser tratadas excisionalmente (EZT no caso das mulheres com zona de transformação ectocervical ou que não ultrapassa o primeiro centímetro do canal endocervical, ou conização, naquelas que a zona de transformação é incompletamente visível) (A).

O seguimento pós-tratamento pode ser anual e deve incluir citologia e colposcopia por 2 anos, passando a citológico anual após este período (I).

Referências

¹ Ministério da Saúde. Sistema de Informação do câncer do colo do útero e Sistema de Informação do câncer de mama. Disponível em <http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php?area=0401> (acessado em 21/12/2010).

² Stoler MH, Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285 (11): 1500-1505.

³ Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH *et al.* Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 10: K29-41.

⁴ International Agency of Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. 2007; 90: 1-636.

⁵ Health Canada, 1998. Programmatic guidelines for screening for cancer of the cervix in Canada. Society of Gynecologic Oncologists of Canada. Disponível em URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccdpc-cpcmc/cc-ccu/pdf/screening.pdf> (acessado em 30/Set/2010).

⁶ ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). Clinical Practice Guidelines. Management of a Patient with an Abnormal Cervical Smear. 2002 Update. Disponível em URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_267841/abnormal-cervical-smear-2002-update-guidelinespdf (acessado em 30/Set/2010).

⁷ NHS Cancer Screening Programmes. Colposcopy and Programme management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP: Sheffield; 2004. Disponível em URL: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.html> (acessado em 30/Set/2010).

-
- ⁸ Australian Government/National Health and Medical Research Council. Screening to Prevent Cervical Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic Women with Screen Detected Abnormalities. Canberra: Biotext Pty Ltd.. 2005. Disponível em URL: <http://www.nhmrc.gov.au/PUBLICATIONS/synopses/wh39syn.htm> (acessado em 30/Set/2010).
- ⁹ Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson, EJ, Solomon D. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (4): 346-355.
- ¹⁰ Ministry of Health/National Screening Unit. Guidelines for Cervical Screening in New Zealand. Wellington, 2008. Disponível em URL: <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/indexmh/guidelines-for-cervical-screening-in-nz-oct08> (acessado em 30/Set/2010).
- ¹¹ ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (6): 1393-1400.
- ¹² Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BKS, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 92(4 part 2): 727-35.
- ¹³ Rogstad KE. The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. *BJOG* 2002; 109 (4): 364-368.
- ¹⁴ Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Paraskeva E. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1284.
- ¹⁵ Elit L, Levine MN, Julian JA, Sellors JW, Lytwyn A, Chong S, Mahony JB, Gu C, Finch T, Zeferino LC. Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia : a randomized trial in Canada and Brazil. *Cancer*. 2010 Nov 8. [Epub ahead of print].
- ¹⁶ Guido R, Schiffman M, Solomon D, Burke L, ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) Group. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous

cells of undetermined significance: a two-year prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(6): 1401-1405.

¹⁷ Schiffman M, Adhiana E, for the ALTS Group. The ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS): design, methods, and characteristics of trial participants. *Acta Cytol.* 2000; 44:726–742.

¹⁸ Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton KL, Farhat S, Broering JM, Darragh TM. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364(9446):1678-83.

¹⁹ Boardman LA, Kennedy CM. Management of atypical squamous cells, low-grade squamous intraepithelial lesions, and cervical intraepithelial neoplasia 1. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008; 35(4):599-614.

²⁰ Apgar B, Kittendor F, Bettcher CM, Wong J , Kaufman AJ. Update on ASCCP consensus Guidelines for Abnormal Cervical Screening Tests and cervical histology. *Am Fam Physician.* 2009; 80(2):147-55.

²¹ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol.* 2008;112(6):1419-44.

22 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 117: Gynecologic care for women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1492-509.

6. Lesão intraepitelial de alto grau

A prevalência deste diagnóstico citopatológico no Brasil foi de 0,25% de todos os exames realizados e 9,7% de todos os exames alterados¹. Cerca de 70 a 75% das pacientes com laudo citológico de lesão intraepitelial de alto grau apresentam confirmação histopatológica deste grau de doença e 1 a 2% terão diagnóstico histopatológico de carcinoma invasor^{2,3,4}. É consenso que as lesões pré-invasivas devem ser tratadas para impedir sua progressão para o carcinoma invasor⁵. Os métodos excisionais têm a vantagem de excluir a microinvasão e a invasão não suspeitadas pela citologia ou colposcopia, possibilitar o diagnóstico de algumas lesões pré-invasivas glandulares e, ainda, pressupor a retirada de toda a lesão, quando há relato de margens de ressecção livres de doença^{6,7}.

Na abordagem das mulheres com este diagnóstico citopatológico, uma estratégia vantajosa, adotada no Brasil desde as recomendações anteriores, é a denominada “Ver e Tratar”⁸. Esta consiste na realização do diagnóstico e do tratamento em uma única visita, realizado em nível ambulatorial, por meio da exérese da Zona de Transformação (EZT), sob visão colposcópica e anestesia local. Comparado à abordagem com biópsia prévia, em ensaio clínico controlado, o método “ver e tratar” foi considerado viável e com boa aceitabilidade⁹. Além disso, reduz o tempo entre a captação e o tratamento¹⁰, possibilitando menor perda de seguimento, ansiedade, custos e biópsias desnecessárias. A desvantagem deste método é o potencial para tratamentos desnecessários⁶, todavia, esta ocorrência é muito reduzida se seguidas aquelas recomendações, ou seja, exame citopatológico com diagnóstico de HSIL e colposcopia com alterações maiores, sugestivas de NIC II ou III⁸.

Dentre os métodos excisionais, a EZT pode ser realizada nas seguintes situações^{6,7}:

- Lesão restrita ao colo do útero;
- Colposcopia satisfatória com junção escamocolunar no máximo até o primeiro centímetro do canal endocervical;
- Ausência de suspeita de invasão ou doença glandular.

Os riscos de complicações da EZT são o sangramento excessivo e a infecção pós-operatória, que podem ser reduzidos com a adequada seleção de pacientes. Assim, a EZT

deve ser evitada na vigência de processo infeccioso, hipertensão arterial descontrolada, suspeita de gravidez e em pacientes com história de possível distúrbio da coagulação^{6,7}.

Na impossibilidade de realização da EZT ou quando o objetivo é abordar a doença do canal endocervical, o método excisional de preferência deve ser a conização. Esta pode ser realizada por qualquer dos métodos correntes, na dependência dos recursos disponíveis e da experiência do cirurgião, devendo retirar 2 a 2,5 cm de canal endocervical⁶.

Na opção de tratamento deve-se considerar que muitas lesões precursoras (NIC II/III) podem ser circundadas por lesões de menor gravidade e, algumas vezes, estas alterações se estendem à vagina. Nestes casos, o tratamento deve ser direcionado para a lesão de maior gravidade, usualmente ocupando a zona de transformação, e o restante da área de alterações menores pode ser destruída ou deixada sem tratamento⁶.

Outra situação é a possibilidade de presença de alteração colposcópica sugestiva de invasão. Neste caso, a realização da biópsia, caso confirmada lesão invasiva, dispensaria a EZT ou a conização. Apesar da conhecida limitação da biópsia dirigida pela colposcopia em excluir invasão, a realização de maior número de biópsias é capaz de melhorar a sensibilidade deste diagnóstico¹¹.

Recomendações: todas as pacientes que apresentarem citologia sugestiva de lesão de alto grau, na Unidade da Atenção Primária, deverão ser encaminhadas à Unidade de Referência de Secundária para realização de colposcopia (A) em até três meses após o resultado. A repetição da citologia é inaceitável como conduta inicial (D). Quando a colposcopia for satisfatória, com alterações maiores, sugestivas de lesão de alto grau, restritas ao colo do útero, lesão totalmente visualizada e não se estendendo além do primeiro centímetro do canal, a conduta recomendada é a EZT (Ver e Tratar) (A). Quando esta abordagem não for possível devido a processo inflamatório ou outras contraindicações temporárias, esta deve ser realizada logo após sua correção (A).

Nos casos em que o Ver e Tratar estiver indicado, mas não for possível, a biópsia de colo não é recomendada (D) e a paciente deve ser encaminhada para unidade de maior complexidade para procedimento excisional em centro cirúrgico (A).

Na situação de lesões periféricas no colo ou com extensão para a vagina, deve-se avaliar a possibilidade de lesão de menor gravidade, considerando a biópsia para diagnóstico nestes locais (B). Caso confirmada a concomitância de lesões de menor

gravidade, o procedimento excisional deve ser direcionado para as alterações maiores e as demais áreas podem ser tratadas de forma destrutiva ou deixadas sem tratamento (A).

Caso a colposcopia seja satisfatória e sugira lesão de aparente menor importância ou seja sugestiva de câncer, uma biópsia deve ser realizada (A). No caso de lesões extensas ou presença de mais de uma área de atipia, maior número de biópsias deve ser realizado na tentativa de obter amostras representativas da lesão (A). Se a biópsia for negativa ou apresentar diagnóstico de menor gravidade, deve-se repetir a citologia e a colposcopia entre três e seis meses a contar do dia da realização da biópsia (B) e adotar conduta específica de acordo com esse novo laudo citopatológico.

Quando o resultado da biópsia for compatível com NIC II ou III, um método excisional deverá ser realizado (EZT, no caso de colposcopia satisfatória ou conização, no caso de colposcopia insatisfatória) (A). Caso o diagnóstico seja de doença invasiva, a paciente deve ser encaminhada para unidade terciária (A).

Se a colposcopia não mostrar lesão, uma nova citologia, com ênfase para o canal endocervical, deve ser realizada após três meses a contar da data da coleta da citologia anterior (A). O espécime do canal deve ser obtido por escova e disposto em lâmina separada. O exame da vagina, apesar de rotineiro em todos os casos com indicação de colposcopia, deve ser minucioso nesta situação (A). Se a nova citologia apresentar o mesmo resultado (lesão de alto grau), uma EZT deverá ser realizada, no caso de colposcopia satisfatória ou, um cone do colo, no caso de colposcopia insatisfatória (A). Se o resultado do novo exame citopatológico for diferente de lesão de alto grau, seguir conduta de acordo com o novo laudo (A).

Quando a colposcopia for insatisfatória e sugerir lesão intraepitelial de qualquer grau (alteração colposcópica maior ou menor), deve ser realizada uma conização (A). Uma biópsia nesta situação não mudará a conduta e não deve ser realizada (D). A biópsia somente será útil caso o aspecto colposcópico seja sugestivo de lesão invasiva, pois, caso confirmado câncer, dispensará a conização. Nesta situação, a biópsia deve ser realizada (A). Se o resultado da biópsia for de lesão de alto grau ou de lesão de menor gravidade, a recomendação é realizar a conização (A). Se a biópsia mostrar câncer, a paciente deve ser referenciada para Unidade Terciária para procedimento específico (A).

Um resumo destas recomendações encontra-se na figura 8.

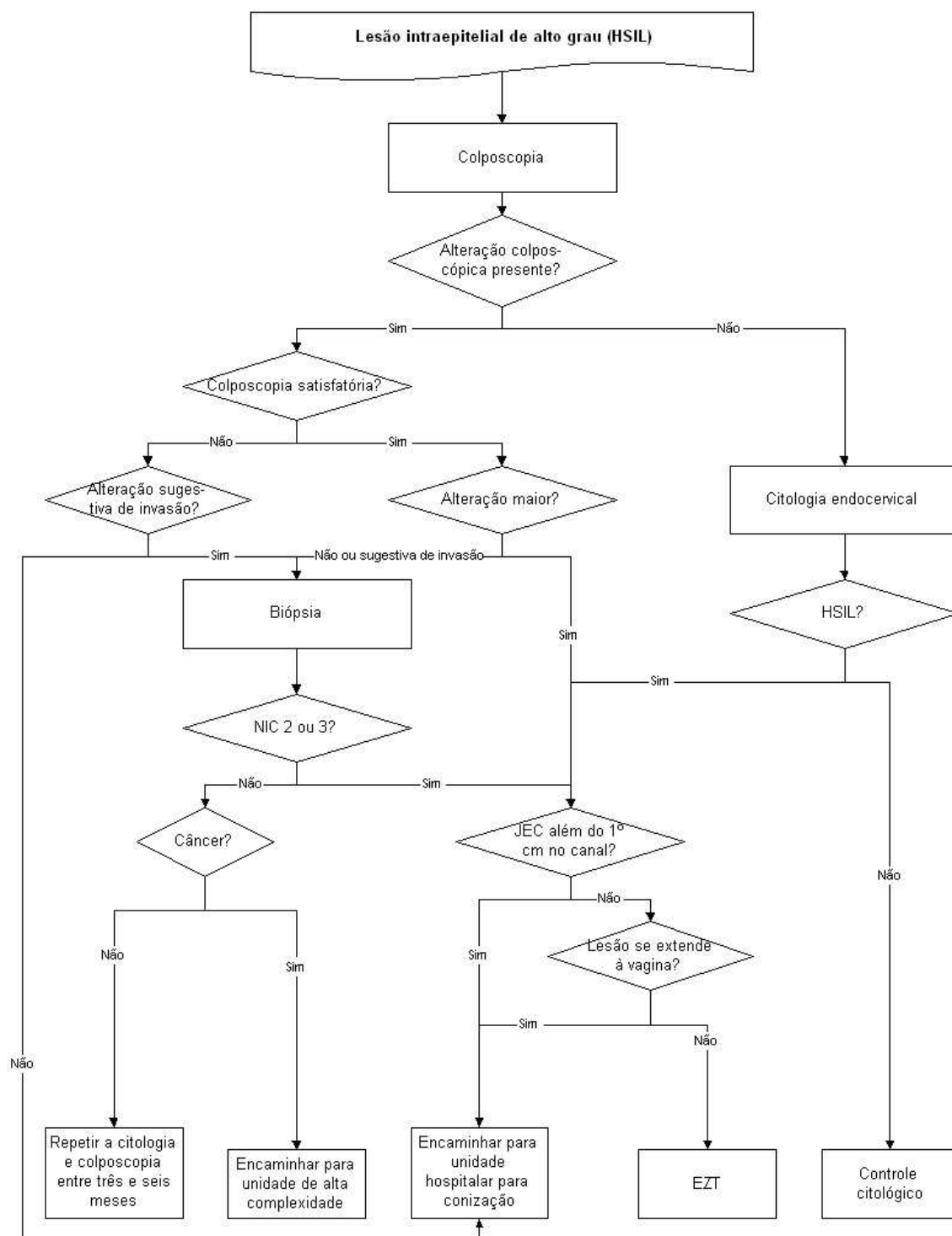


Figura 8 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de HSIL.

Seguimento pós-tratamento de NIC II/III

Várias evidências demonstram um pequeno risco de recorrência de lesões pré-invasivas do colo do útero, assim como para carcinoma invasor, no longo prazo, após tratamento conservador^{12,13,14}, apontando para a necessidade de seguimento destas mulheres de forma diferente do rastreio para as demais. O principal fator de risco para doença residual ou recorrente tem sido o relato de margens comprometidas no espécime resultante de tratamentos excisionais^{15,16}. Uma adequada seleção de pacientes candidatas à EZT, assim como a utilização de uma técnica apurada, por colposcopista experiente e sob visão colposcópica reduzem o risco desta ocorrência⁶. Apesar do relato de margens comprometidas por NIC II/III aumentar o risco de lesão residual ou recorrente, a maioria das pacientes com relato de margens comprometidas não terá uma lesão residual e, assim, não há justificativa para retratamento imediato^{15,16}. Outros fatores se mostram relacionados à recorrência, tais como idade acima de 50 anos, grau de doença tratada, persistência de HPV oncogênico, tabagismo, multiparidade, imunocomprometimento e existência de lesões fora da zona de transformação^{17,18,19}.

No rastreio de lesões residuais ou recorrentes, podem ser empregados a citologia, a colposcopia ou o teste de DNA-HPV oncogênico²⁰. Este teste tem demonstrado maior sensibilidade do que a citologia no rastreio de lesão residual ou recorrente²¹. Todavia, a citologia tem demonstrado valor preditivo negativo muito próximo daquele obtido pelo teste de DNA-HPV oncogênico: em ambos os testes, este valor está próximo de 99%²². Isto significa que, quando um ou outro teste é negativo, uma nova lesão é muito improvável. Além disso, o uso simultâneo de ambos ou a adição da colposcopia neste seguimento acrescenta muito pouco ao desempenho diagnóstico e aumenta de forma significativa os custos e procedimentos. A opção pelo seguimento com o exame citopatológico determina um menor número de mulheres referidas para colposcopia após o tratamento e aponta para melhor relação custo-benefício.

Recomendações: na situação em que o exame histopatológico de procedimento excisional mostra margens comprometidas por NIC II/III, a mulher deverá ser seguida com exame citopatológico e colposcópico semestral por dois anos (A). Após este período, assegurada inexistência de lesão residual, deve manter seguimento citopatológico trienal (A).

Quando estamos frente a margens positivas por NIC I ou estas se mostrarem livres de doença intraepitelial, o seguimento deverá ser feito com exames citopatológicos semestrais por um ano (B). Após dois exames citopatológicos negativos, com intervalo de seis meses, assegurada inexistência de lesão residual, deve manter seguimento citopatológico trienal (A).

Um novo procedimento excisional estará indicado quando uma nova citologia mostrar HSIL ou na evidência de NIC II/III residual ou recorrente obtida por biópsia (A). O novo procedimento também estará indicado quando o seguimento adequado não for possível (A).

Situações especiais: mulheres até 20 anos, gestantes, pós-menopausa e imunossuprimidas.

Mulheres até 20 anos

Esta população apresenta elevada prevalência de infecção pelo HPV de alto e baixo risco e de LSIL e atipias de significado indeterminado, no entanto, mostra baixa incidência de HSIL. O carcinoma invasor, em geral é extremamente raro em mulheres com menos de 21 anos. Sabe-se que a maioria das infecções pelo HPV, assim como as NIC, se resolvem espontaneamente dentro de cerca de dois anos, sendo portanto, de reduzida significância clínica²³.

Apesar de ser considerada lesão de alto grau, a NIC II nas adolescentes comporta-se como uma doença transitória, com elevadas taxas de regressão em pacientes com menos de 20-24 anos e com mínimo potencial oncogênico. Estudos mostram que a história natural da NIC II nesta população está muito próxima daquela da NIC I. Moscicki relata que a história natural da NIC II em 12 meses de seguimento em adolescentes se compara àquela da NIC I, com 60% de regressão neste período²³.

As diretrizes a seguir foram estabelecidas para minimizar os potenciais efeitos deletérios que o tratamento das lesões pré-invasivas (NIC II ou III) pode ocasionar sobre o futuro reprodutivo das mulheres em geral¹⁵.

Recomendação: Na vigência de exame citopatológico sugerindo HSIL, encaminhar a mulher até 20 anos para colposcopia (A) em até três meses após o resultado. A repetição da

citologia é inaceitável como conduta inicial (D). Ver e tratar também é inaceitável como uma regra geral nestas mulheres (D).

Na presença de alteração colposcopia maior, deve ser realizada a biópsia (A). Se a biópsia for negativa ou apresentar diagnóstico de menor gravidade, deve-se repetir a citologia em seis meses a contar do dia da realização da biópsia (B) e adotar conduta específica de acordo com esse novo laudo citopatológico. O exame da vagina, como mencionado acima, deve ser minucioso nesta situação (A).

Se a biópsia mostrar NIC II/III, a paciente deverá ser seguida com citologia semestral por até 2 anos (A). Após este período, na persistência da lesão, poderá ser mantida em seguimento ou tratada de forma excisional ou destrutiva (A).

No caso de colposcopia insatisfatória com biópsia mostrando NIC II/III estará indicada a conização (A).

A paciente deverá retornar ao rastreamento trienal após 2 exames citopatológicos consecutivos e normais (A).

Um resumo destas recomendações encontram-se na figura 9.

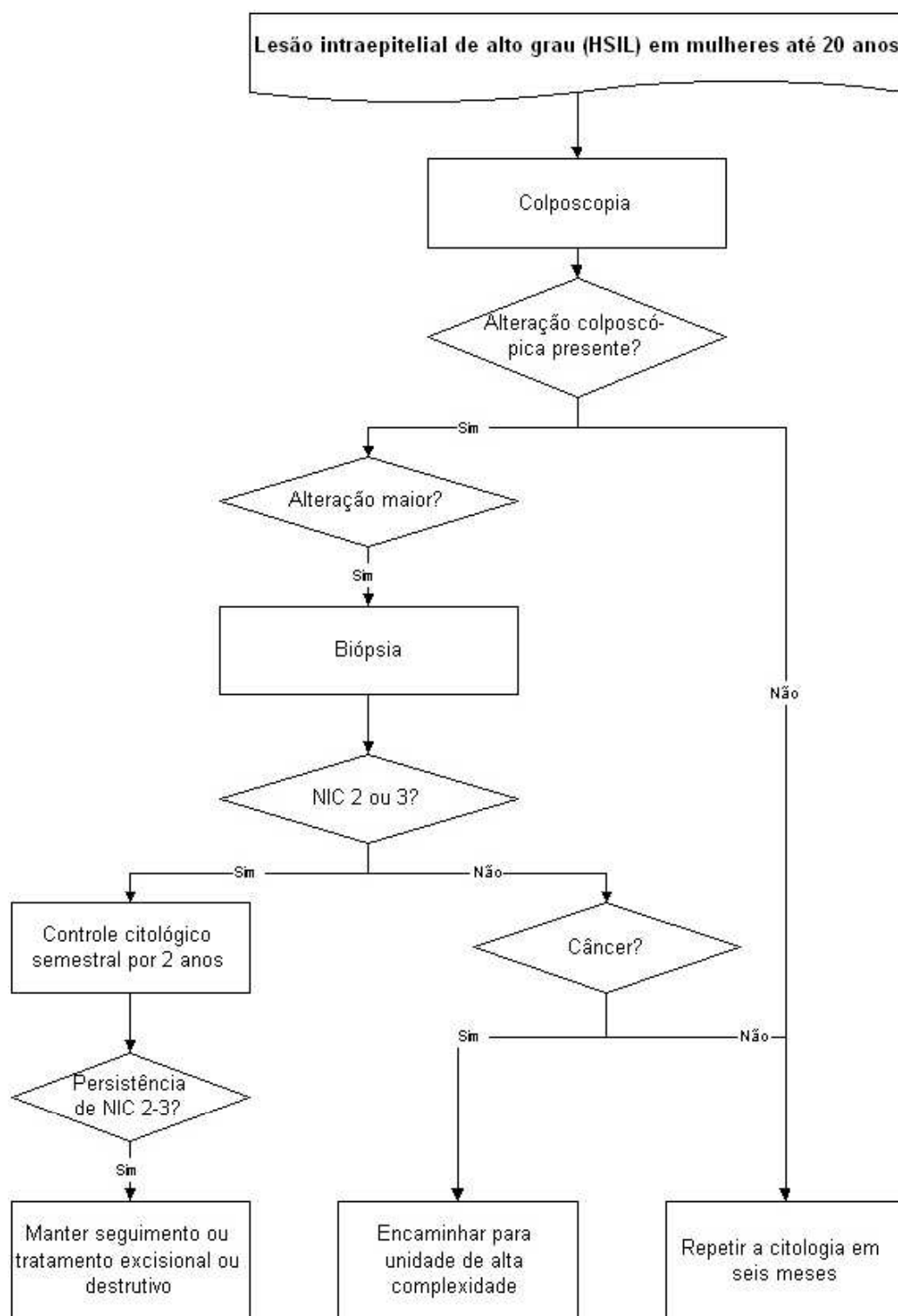


Figura 9 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com até 20 anos com diagnóstico citopatológico de HSIL.

Gestantes

As lesões de alto grau detectadas na gestação possuem mínimo risco de progressão para invasão neste período e algum potencial de regressão após o parto²⁴. Em um estudo, 70% das 153 mulheres gestantes com NIC III tiveram regressão e nenhuma evoluiu para carcinoma invasor²⁵.

A colposcopia pode ser realizada em qualquer época da gestação, mas costuma apresentar maiores dificuldades a partir do 2º trimestre. A biópsia pode ser realizada com segurança, não havendo risco de eventos adversos sobre a gestação, existindo apenas maior probabilidade de sangramento excessivo²⁶. Na prática, ao ser encaminhada para colposcopia durante a gestação, muitas mulheres já estarão na segunda metade da gestação, dificultando a avaliação colposcópica. As condições habituais de exame colposcópico costumam ser retomadas após 90 dias de pós-parto.

Os procedimentos excisionais, quando realizados neste período, aumentam risco de abortamento, parto prematuro e frequentemente apresentam complicações como sangramento excessivo⁶.

Recomendação: Na vigência de exame citopatológico mostrando HSIL, encaminhar a gestante para colposcopia (A). A biópsia só deve ser realizada caso a colposcopia apresente aspecto sugestivo de invasão (A). Na ausência de suspeita colposcópica de invasão a mulher deve ser reavaliada com novo exame citopatológico e colposcopia após 90 dias do parto (A). No caso de avaliação colposcópica no primeiro trimestre e presentes alterações maiores, uma nova avaliação durante a gestação poderá ser feita, a critério clínico (I). Caso o exame citopatológico ou os aspectos colposcópicos sugiram agravamento, novas biópsias podem ser realizadas e um procedimento excisional somente deve ser realizado se houver suspeita de doença invasiva e se este diagnóstico for mudar a conduta durante a gestação (A).

Diante do diagnóstico histopatológico de NIC II ou III recomenda-se conduta expectante com reavaliação com novo exame citopatológico e colposcopia após 90 dias do parto (A). No diagnóstico de invasão, a gestante deve ser encaminhada para unidade terciária (A). Não há contraindicação ao parto vaginal para pacientes com NIC (A).

Pós-menopausa

A citologia pode ter pior desempenho diagnóstico neste grupo de mulheres devido à escassez de estrogênios, o que resulta numa diminuição do número de células ectocervicais e endocervicais disponíveis para a amostragem.

A mucosa ectocervical se retrai em sentido cranial e, em consequência, a junção escamo-colunar situa-se frequentemente no interior do canal endocervical e não fica visível. O orifício externo torna-se estenótico, dificultando ainda mais a avaliação endocervical⁷.

Recomendação: A conduta para pacientes na menopausa é a mesma para as demais mulheres (A). Com o intuito de se melhorar a condição do exame colposcópico ou de um novo exame citopatológico, a mulher deve ser preparada com estrogênio conforme descrito em “Exame citopatológico normal – Resultado indicando atrofia com inflamação” (pág. 35-36) (B).

Imunossuprimidas

Mulheres imunossuprimidas, especialmente as infectadas pelo HIV, tem maior chance de desenvolver lesão intraepitelial cervical e existe maior frequência de recidiva após o tratamento²⁷. Fruchter e colaboradores realizaram estudo de corte transversal analisando a evolução pós-tratamento de duas fontes de informação, concluindo que houve maior recidiva no grupo de pacientes infectadas pelo HIV (61%) que no grupo não infectado (18%) no período de 36 meses²⁸.

Recomendações: A conduta inicial para pacientes imunossuprimidas com exame citopatológico de HSIL é a mesma que para as demais mulheres (A). Como este grupo tem maior risco de recidiva, o cuidado deve ser diferente no seguimento, com exame citopatológico semestral por 2 anos e anual após este período (B).

Referências

¹ Ministério da Saúde. Sistema de Informação do câncer do colo do útero e Sistema de Informação do câncer de mama. Disponível em <http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php?area=0401> (acessado em 21/12/2010).

-
- ² Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol.* 1998; 91(6): 973-6.
- ³ Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda System. *Gynecol Oncol.* 2001; 82:516-22.
- ⁴ Lavery CR, Farnsworth A, Thurlow J, Bowditch R. The reliability of a cytological prediction of cervical adenocarcinoma in situ. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1988; 28:307-12.
- ⁵ McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9(5): 425-34.
- ⁶ Prendiville W. LLETZ: theoretical rationale, practical aspects, clinical experience, optimizing the technique. In Prendiville W, Ritter J, Tatti S, Twiggs L. 2003. *Colposcopy - Management Options.* Saunders. London.
- ⁷ Sellors JW, Sankaranarayanan R. 2003. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia by loop electrosurgical excision procedure (LEEP) in Sellors JW, Sankaranarayanan R., 2003. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual.* International Agency for Research on Cancer. Lyon.
- ⁸ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2006. *Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas - Recomendações para profissionais de saúde.* *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(3): 213-236.
- ⁹ Berdichevsky L, Karmin R, Chuang L. Treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: a 2- versus 3-step approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(5): 1424-6.
- ¹⁰ Monteiro ACS, Russomano F, Reis A, Camargo MJ, Fialho SA, Tristão MA, Soares T. Effectiveness of see-and-treat for approaching pre-invasive lesions of uterine cervix. *Rev Saúde Pública* 2009; 43(5):846-50.
- ¹¹ Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, Schiffman M, Solomon D, Jeronimo J. ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) Group. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(2): 264-72.

-
- ¹² Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, Kitchener HC. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*. 1997; 349:978-80.
- ¹³ Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 331:1183-5.
- ¹⁴ Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Cancer*. 2006; 118:2048-2055.
- ¹⁵ Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Mitrou S, Koliopoulos G, Dalkalitsis N, Stamatopoulos P, Paraskevaidis E. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev*. 2006; 32(7):516-23.
- ¹⁶ Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet*. 2007; 8:985-93.
- ¹⁷ Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes AB, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG*. 2001;108(10):1025-30.
- ¹⁸ NHS Cancer Screening Programmes. Colposcopy and Programme management. 2004. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Disponível em www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.html (acessado em 01/10/2010).
- ¹⁹ Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA, Tambascia J, Morais SS, Syrjänen KJ. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2004; 94(1):181-6.
- ²⁰ Mergui JL, Polena V, David-Montefiore E, Uzan S. Guidelines for the follow-up of women treated for high-grade cervical neoplasia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008; 37 Suppl 1:S121-30.

-
- ²¹ Chan BK, Melnikow J, Slee CA, Arellanes R, Sawaya GF. 2009. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(4):422.e1-9.
- ²² Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, Hadwin R, Patnick J, Anthony GB, Sargent A, Wood J, Moore C, Cruickshank ME. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*. 2008; 115(8):1001-7.
- ²³ Moscicki A-B, Cox T. Practice Improvement in Cervical Screening and Management (PICSM): Symposium on Management of Cervical Abnormalities in Adolescents and Young Women. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2010; 14(1):73-80.
- ²⁴ Murta EF, de Souza FH, de Souza MA, Adad SJ. High-grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy. *Tumori*. 2002; 88(3):246-50.
- ²⁵ Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol*. 1999; 93(3):359-62.
- ²⁶ Robova H, Rob L, Pluta M, Kacirek J, Halaska M Jr, Strnad P, Schlegelova D. 2005. Squamous intraepithelial lesion-microinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005; 26(6):611-4.
- ²⁷ Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 39(4):412-8.
- ²⁸ Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arrastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet-Gynecol*. 1996; 87(3): 338-44.

7. Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir micro-invasão ou carcinoma epidermóide invasor

O diagnóstico citopatológico de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermóide invasor é infrequente: é registrado no Brasil, respectivamente, em 0,025 e 0,02% dos exames citopatológico considerados satisfatórios e em 0,95 e 0,75% dos exames alterados¹. No Sistema Bethesda esta categoria é descrita como “lesão intraepitelial escamosa de alto grau com características suspeitas de invasão”. Na situação deste diagnóstico citopatológico ou quando existe suspeita clínica de doença invasiva, impõe-se a confirmação histológica ou sua exclusão por meio de investigação especializada.

A forma minimamente invasiva está no estadiamento IA da FIGO e é denominado microcarcinoma ou carcinoma microinvasor². É uma lesão definida microscopicamente, e subdivide-se em duas categorias ou estádios: IA1 (profundidade de invasão até 3mm e extensão $\leq$ 7mm no epitélio) e IA2 (profundidade de invasão >3 e ≤ 5 mm e extensão $\leq$ 7mm no epitélio). Medidas de invasão superior aos definidos para microcarcinoma passam para os estádios a partir de IB. A invasão do espaço linfovascular não está incluído como parte do estadiamento, mas muda a conduta³.

O diagnóstico do carcinoma microinvasor deve ser confirmado no espécime obtido da conização e o tratamento é definido com base no histopatológico deste cone. Recomenda-se que a conização seja efetuada utilizando-se técnicas clássicas, pois, existe maior probabilidade de fragmentação do espécime e artefatos térmicos nos espécimes obtidos por técnicas eletrocirúrgicas, dificultando avaliação de parâmetros como profundidade de invasão e envolvimento de espaço linfovascular⁴.

Lee e colaboradores sustentam que a conização pode ser considerada o tratamento definitivo para carcinoma microinvasor estágio IA1, independente de idade ou prole, podendo ser usada a eletrocirurgia ou lâmina fria, contanto que a peça cirúrgica tenha de 2,0 a 2,5 de medida na profundidade no canal endocervical⁵.

O envolvimento do espaço linfovascular é importante fator prognóstico para recorrência, e o comprometimento das margens da peça do cone definem a necessidade de nova conização ou histerectomia⁶.

Nos casos de estágio IA2, a histerectomia radical (classe II de Piver) é o tratamento mais adequado, principalmente nos casos de envolvimento do espaço linfovascular. Quando existe desejo de engravidar, a traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica retroperitoneal ou laparoscópica pode ser uma opção cirúrgica para preservação da fertilidade⁷.

Não existe consenso na periodicidade das avaliações no seguimento pós tratamento ou que testes devem ser utilizados. Raspagliesi e colaboradores recomendam que o seguimento deve ser regular e periódico por meio de citologia e colposcopia, com intervalos mais curtos no primeiro ano (três a quatro meses) e a cada seis meses por três a cinco anos. Após os cinco anos, passar a acompanhamento anual e realizar biopsia em caso de lesão suspeita⁶.

Recomendação: Todas as pacientes que apresentem exame citopatológico sugestivo de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermóide invasor, ou, ainda, com suspeita clínica de doença invasiva, na unidade primária, devem ser encaminhadas imediatamente à unidade secundária para colposcopia como conduta inicial (A).

Quando a colposcopia não mostrar lesão ou presentes alterações não sugestivas de invasão, a conduta recomendada é a EZT (na colposcopia satisfatória) ou conização (na colposcopia insatisfatória) (A). Caso presentes alterações sugestivas de invasão, uma ou mais biópsias devem ser realizadas (A). Se o resultado de biopsia não confirmar carcinoma microinvasor ou francamente invasor, realizar a EZT (na colposcopia satisfatória) ou conização (na colposcopia insatisfatória) (A).

Nos casos de carcinoma microinvasor IA1 na peça do cone com margens livres, a paciente poderá ser considerada tratada (B). Se este diagnóstico for obtido em peça de EZT, um cone deverá ser realizado (B). Preferencialmente devem ser utilizadas técnicas de conização à frio (B). Após este diagnóstico, a paciente deverá ser seguida com citologia e colposcopia a cada 4 ou 6 meses nos dois primeiros anos e anual nos próximos 3 a 5 anos na unidade secundária (B). Realizar biopsia em caso de suspeita de recidiva (A).

Caso o resultado do exame de um destes espécimes excluir invasão, a paciente deve ser seguida conforme o diagnóstico obtido (A). Se o resultado do exame histopatológico da

biópsia ou de espécime obtido pela EZT ou conização for de carcinoma invasor, a paciente deverá ser encaminhada para unidade terciária (A).

Na presença de indícios clínicos de invasão, sem a possibilidade de biópsia ou conização para confirmação histopatológica, a paciente deverá ser encaminhada para unidade terciária (A).

As condutas recomendadas, para as pacientes com lesões de alto grau, não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermóide invasor, ou, ainda, com suspeita clínica de invasão, são apresentadas na Figura 10.

Situações especiais: mulheres até 20 anos, gestantes, pós-menopausa e imunossuprimidas.

As recomendações para mulheres com até 20 anos, pós-menopausa e imunossuprimidas são as mesmas para as demais mulheres.

Gestantes

Para as gestantes, somente na presença de alteração colposcópica sugestiva de invasão, deve ser realizada uma biópsia (A). Na sua ausência, os demais procedimentos diagnósticos (EZT ou conização) devem ser realizados somente 90 dias após o parto (A).

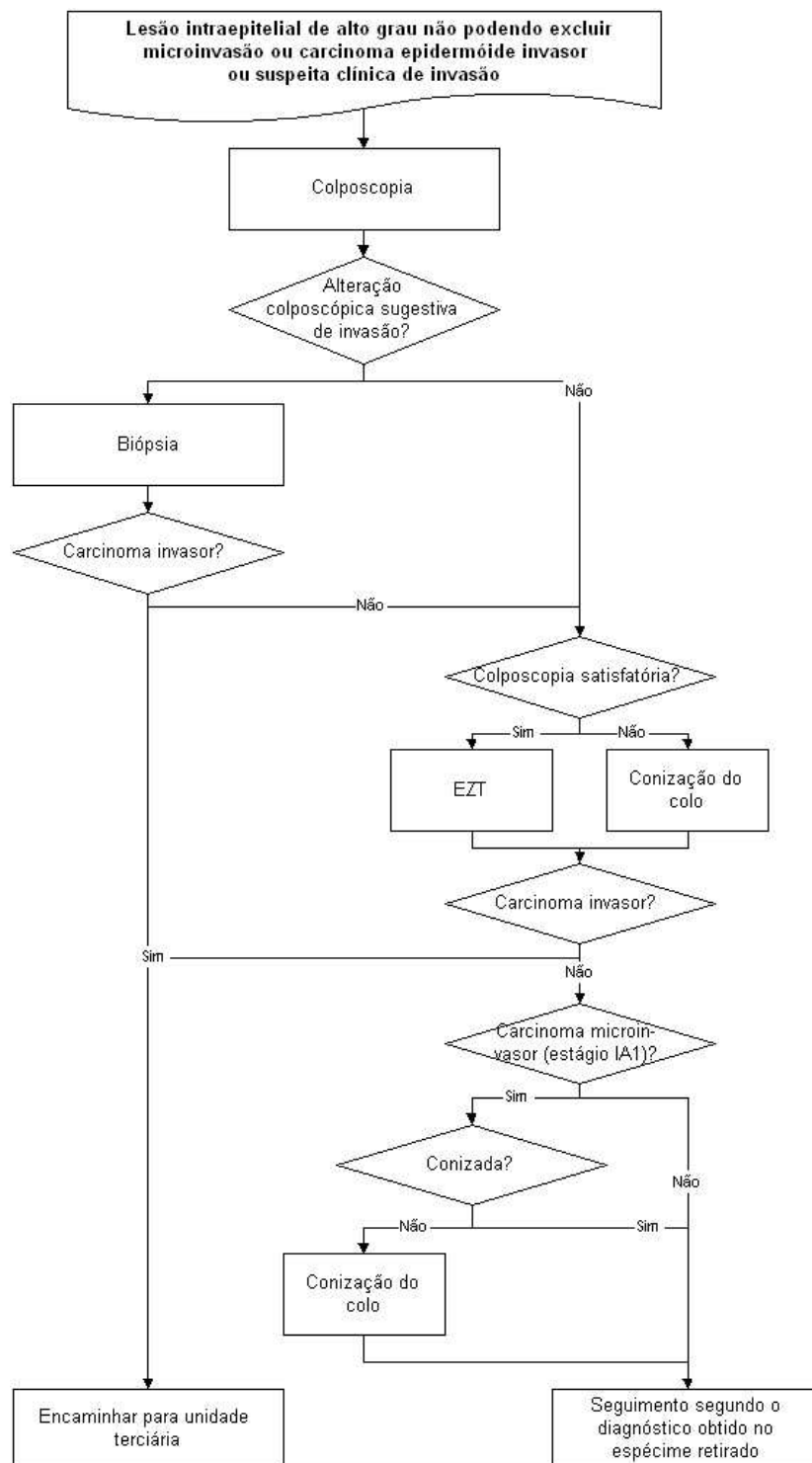


Figura 10 - Condutas recomendadas para as pacientes com lesões de alto grau, não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermóide invasor, ou, ainda, com suspeita clínica de invasão.

Referências

- ¹ Ministério da Saúde. Sistema de Informação do câncer do colo do útero e Sistema de Informação do câncer de mama. Disponível em <http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php?area=0401> (acessado em 21/12/2010).
- ² Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003; 82:505-9.
- ³ Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Obstet*. 2009; 105:107-8.
- ⁴ Tseng CJ, Chang CC, Tseng CC, Hou HC, Wang CB, Chen CH, Soong YK, Paoy CC. Loop conization for the treatment of microinvasive carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16:1574-8.
- ⁵ Lee SH, Kim YM, Son WS, You HJ, Kim DY, Kim JH, Kim YT, Nam JH. The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88: 209-15.
- ⁶ Raspagliesi F, Ditto A, Quattrone P, Solima E, Fontanelli R, Dousias V, Kusamura S, Carcangiu ML. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15:88-93.
- ⁷ Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ, Disaia PJ, Hatch KD, Homesley HD. Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178:62-5.

8. Adenocarcinoma *in situ* e invasor

A prevalência do diagnóstico citopatológico de adenocarcinoma *in situ* (AIS) ou invasor no Brasil é menor do que 0,01% dentre todos os exames considerados satisfatórios e ocorreu em 0,34% de todos os exames alterados em 2009¹. Todavia, 50% dos casos de AIS podem coexistir com lesões escamosas pré-invasivas ou carcinoma invasivo^{2,3}, o que pode dificultar o diagnóstico, já que os fatores de risco para AIS são semelhantes àqueles para as doenças pré-invasivas escamosas⁴.

Cerca de 48% a 69% das mulheres com laudo citopatológico sugestivo de adenocarcinoma *in situ* apresentam confirmação da lesão no exame de histopatologia e, dessas, 38% apresentam laudo de invasão^{5,6}.

Em cerca de 5% a 15% dos casos de AIS as lesões são multifocais⁷. Ademais, as lesões podem não ser contíguas, implicando no fato que, mesmo se as margens forem negativas em espécimes obtidos por conização, não há garantia que a lesão tenha sido totalmente extirpada⁸. Consequentemente, a recidiva da doença é identificada em aproximadamente 15-19% das pacientes submetidas a conização com margens livres e atinge 50-65% dos casos quando as margens estão comprometidas^{9,10}. Uma metanálise que reuniu estudos que agregaram 1.278 pacientes mostrou que o risco de doença residual ou recorrente após conização com margens cirúrgicas comprometidas foi de 19,4% e 52%, respectivamente. Já nos casos de margens livres de doença, foi de 2,6% e 20,3%, respectivamente².

Existe controvérsia quanto à possibilidade de uso de técnicas eletrocirúrgicas para tratamento excisional de doença pré-invasiva glandular, devido a relatos de danos térmicos significativos, dificultando a análise das margens cirúrgicas. Ainda, a conização com bisturi mostra proporção mais elevada de margens livres quando comparada com a eletrocirurgia^{2,11,12}. O tratamento considerado definitivo para AIS é a histerectomia. No entanto, a conização do colo pode ser considerada suficiente para o tratamento do AIS em pacientes sem prole constituída e com margens livres².

Recomendações: pacientes com exame citopatológico sugestivo de adenocarcinoma *in situ* ou invasor devem ser encaminhadas para colposcopia na atenção secundária (A). Estas pacientes terão indicação de conização exceto se, à colposcopia, for observada alteração

sugestiva de invasão. Nesta situação a biópsia deve ser realizada (A). Caso o diagnóstico histopatológico confirme esta suspeita, encaminhar para atenção terciária. Caso a biópsia seja negativa ou tenha outro diagnóstico que não de doença invasiva, a indicação de conização do colo uterino deve ser mantida (A). A escolha da técnica de conização deve considerar a necessidade de fornecer um espécime com margens adequadas para avaliação.

É recomendável a avaliação endometrial (com ultrassonografia e/ou estudo anatomo-patológico) em pacientes acima de 35 anos (A). Abaixo dessa idade, a investigação endometrial deverá ser realizada se presente sangramento uterino anormal.

O resultado de AIS no espécime de conização indica a histerectomia simples (A), exceto nas pacientes com prole incompleta (B). Na eventualidade de margens comprometidas na conização e com prole completa, um novo cone deverá ser realizado, sempre que possível, para excluir doença invasiva (A). No diagnóstico de câncer, a mulher deve ser encaminhada para unidade terciária (A).

No seguimento após tratamento por conização uma nova citologia deve ser obtida em 6 meses (B) e, após 2 anos com exames semestrais normais, a paciente deve retornar ao rastreio trienal (B). Uma nova conização, ou histerectomia na impossibilidade de uma nova conização, estará indicada na evidência de lesão residual (A).

As condutas recomendadas para as pacientes com laudo citopatológico de AGC são apresentadas na Figura 11.

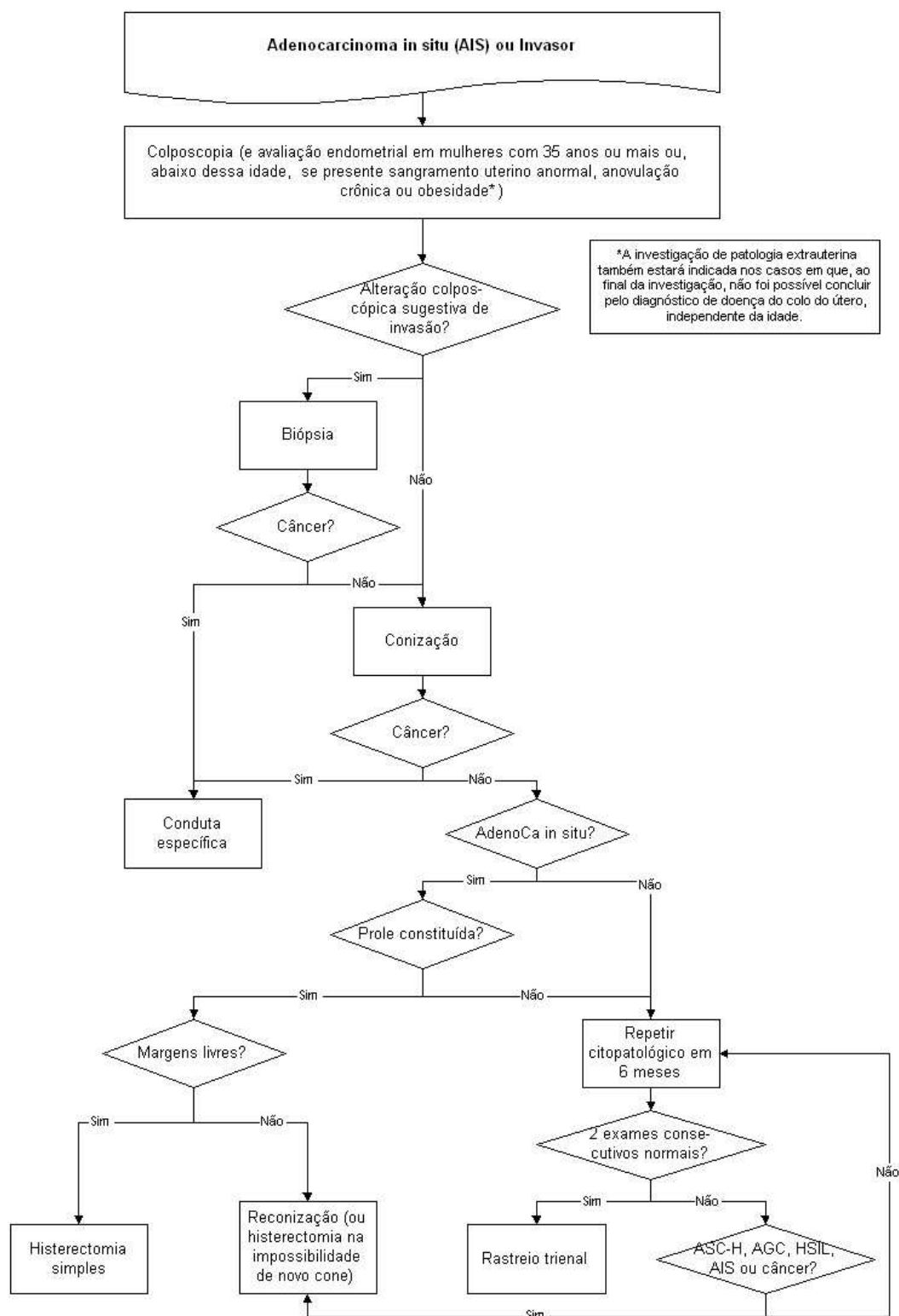


Figura 11 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de AIS/invasor.

Situações especiais: mulheres até 20 anos, gestantes, pós-menopausa e imunossuprimidas.

Mulheres até 20 anos, pós-menopausa e imunossuprimidas devem ser investigadas da mesma forma que as demais mulheres.

Gestantes

Gestantes devem ser investigadas da mesma maneira, exceto pelo estudo endometrial, que não é factível (D). A biópsia de colo do útero deverá ser realizada apenas na suspeita de doença invasiva e a conização, caso indicada, deverá ser realizada 90 dias após o parto (A).

Referências

¹ Ministério da Saúde. Sistema de Informação do câncer do colo do útero e Sistema de Informação do câncer de mama. Disponível em <http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php?area=0401> (acessado em 21/12/2010).

² Salami R, Puri I, Bristow RE. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 182:e3-5.

³ Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol*. 1997; 90, 1-6.

⁴ Ursin G, Pike MC, Preston-Martin S, d'Ablain G 3rd, Peters RK. Sexual, reproductive, and other risk factors for adenocarcinomas of the cervix: results from a population-based case-control study (California, United States). *Cancer Causes Control*. 1996; 7,391-401.

⁵ Lee KR, Manna EA, St John T. Atypical endocervical glandular cells: accuracy of cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol*. 1995; 13:202-8.

⁶ van Aspert-van Erp AJ, Smedts FM, Vooijs GP. Severe cervical glandular cell lesions and severe cervical combined lesions: predictive value of the Papanicolaou smear. *Cancer*. 2004;102(4):210-7.

⁷ Krivak TC, Rose GS, McBroom JW, Carlson JW, Winter WE III, Kost ER. Cervical adenocarcinoma in situ: a systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. *Obstet Gynecol Surv*. 2001; 56:567-75.

-
- ⁸ El-Ghobashy AA, Shaaban AM, Herod J, Herrington CS. The pathology and management of endocervical glandular neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2005; 15:583-592.
- ⁹ Soutter WP, Haidopoulos D, Gornall RJ, McIndoe GA, Fox J, Mason WP, Flanagan A, Nicholas N, Barker F, Abrahams J, Lampert I, Sarhanis P. Is conservative treatment of adenocarcinoma in situ of the cervix safe? *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108 (11):1184-1189.
- ¹⁰ Costa S, Negri G, Sideri M, Santini D, Martinelli G, Venturoli S, Pelusi C, Syrjanen S, Syrjanen K, Pelusi G. Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma in situ (AIS) of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2007 Jul;106(1):170-6.
- ¹¹ Andersen ES, Nielsen K. Adenocarcinoma in situ of the cervix: a prospective study of conization as definitive treatment. *Gynecol Oncol*. 2002; 86:365-9.
- ¹² Widrich T, Kennedy AW, Myers TM, Hart WR, Wirth S. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol*. 1996; 61:304-8.

Parte III – Anexos

Anexo 1 – Nomenclatura colposcópica internacional¹

I. Achados Colposcópicos Normais:

Epitélio Escamoso Original

Epitélio Colunar

Zona de Transformação

II. Achados Colposcópicos Anormais:

Epitélio acetobranco plano

Epitélio acetobranco denso^{††}

Mosaico fino

Mosaico grosseiro[§]

Pontilhado fino

Pontilhado grosseiro[§]

Iodo Parcialmente positivo

Iodo Negativo[§]

Vasos atípicos[§]

III. Alterações colposcópicas sugestivas de câncer invasivo

IV. Colposcopia insatisfatória

Junção Escamo-colunar não visível

Inflamação severa,

Atrofia severa

Trauma

Cérvice não visível

V. Miscelânea

Condiloma

^{††} São consideradas alterações maiores.

Queratose
Erosão
Inflamação
Atrofia
Deciduose
Pólipo

Características específicas

Características colposcópicas sugestivas de alterações metaplásicas:

- a. Superfície lisa com vasos finos, de calibre uniforme
- b. Alterações acetobranças leves
- c. Área iodonegativa ou parcialmente positiva com solução de Lugol

Características colposcópicas sugestivas de alterações de baixo grau (alterações menores):

- a. Superfície lisa com borda externa irregular
- b. Alteração acetobranca leve, que aparece lentamente e desaparece rapidamente
- c. Área iodonegativa, frequentemente com parcial captação de iodo
- d. Pontilhado fino e mosaico fino regular.

Características colposcópicas sugestivas de alterações de alto grau (alterações maiores):

- a. Superfície lisa com borda externa bem marcada
- b. Alteração acetobranca densa, que aparece rapidamente e desaparece lentamente, podendo apresentar um branco nacarado que lembra o de ostra;
- c. Área iodonegativa (coloração amarelo-mostarda) em epitélio densamente acetobranco
- d. Pontilhado grosseiro e mosaico de campos largos e irregulares e de tamanhos diferentes
- e. Acetobranqueamento denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular.

Características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo:

- a. Superfície irregular, erosão, ou ulceração;

- b. Acetobranqueamento denso;
- c. Pontilhado grosseiro e irregular e mosaico grosseiro de campos largos desiguais
- d. Vasos atípicos.

Referências

¹ ABPTGIC, s.d. Laudo Colposcópico. Disponível em <http://colposcopy.org.br/laudo.php> (acessado em 15/11/2010).