



**Diretrizes
Brasileiras
para o
Rastreamento
do Câncer
do Colo do Útero**

Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Instituto Nacional de Câncer (INCA)

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Rio de Janeiro, RJ

2011

©2011 Instituto Nacional de Câncer/ Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. A reprodução, adaptação, modificação ou utilização deste conteúdo, parcial ou integralmente, são expressamente proibidos sem a permissão prévia, por escrito, do Instituto Nacional de Câncer e desde que não seja para qualquer fim comercial. Venda proibida. Distribuição gratuita.

Esta obra pode ser acessada, na íntegra, na Área Temática Controle de Câncer da Biblioteca Virtual em Saúde - BVS/MS (http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/controle_cancer) e no Portal do INCA (<http://www.inca.gov.br>).

Tiragem: 25.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA)

Coordenação Geral de Ações Estratégicas (CGAE)

Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica (DARAO)

Rua Marquês de Pombal, 125 – Centro

20230-092 – Rio de Janeiro – RJ

Tel.: (21)3207-5500

E-mail: atencao_oncologica@inca.gov.br

www.inca.gov.br

Comitê gestor de elaboração

Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz)

Instituto de Ginecologia/Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC)

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)

Redação

Rede Colaborativa para a Prevenção do Câncer do Colo do Útero

Edição

COORDENAÇÃO GERAL DE AÇÕES ESTRATÉGICAS

Coordenação de Educação (CEDC)

Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica

Rua Marquês de Pombal, 125 - Centro

20230-092 - Rio de Janeiro – RJ

Tel.: (21) 3207-5500

Supervisão Editorial

Letícia Casado

Edição e Produção Editorial

Taís Facina

Fabício Fuzimoto (estagiário de Produção Editorial)

Revisão

Maria Helena Rossi Oliveira

Rita Machado

Capa, Projeto Gráfico e Diagramação

Cecília Pachá

Ficha Catalográfica

Silvia Dalston

Revisão Bibliográfica

ATO Training

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Flama

FICHA CATALOGRÁFICA

I59d Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. – Rio de Janeiro: INCA, 2011.

104p. : il.

Inclui anexos.

Inclui bibliografia.

ISBN 978-85-7318-184-5

1. Neoplasias do colo do útero. 2. Diretrizes para o planejamento em saúde. 3. Programas de rastreamento. I. Título.

CDD-616.99466

Catalogação na fonte – Seção de Bibliotecas/ Coordenação de Educação

Títulos para indexação:

Em inglês: Brazilian Cervical Cancer Screening Guidelines

Em espanhol: Directrices Brasileñas para el Rastreamiento del Cáncer del Cuello Uterino



Prefácios

Instituto Nacional de Câncer

O Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero é resultado da evolução de iniciativas que começaram a ser organizadas e consolidadas a partir do Programa de Saúde Materno-Infantil (1977) e que, a partir da década de 1990, expandiu-se consideravelmente. Atualmente, cerca de 12 milhões de exames citopatológicos são realizados anualmente no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Uma das necessidades de um programa organizado com esse objetivo é utilizar recomendações padronizadas para condutas clínicas para o cuidado adequado às mulheres identificadas como possíveis portadoras de lesões precursoras ou invasivas.

As recomendações brasileiras, contidas na *Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas*, foram construídas a partir de reuniões de consenso, envolvendo diversos segmentos da sociedade científica, entre 2001 e 2006, e foram submetidas à consulta pública antes de sua divulgação.

Desde sua publicação, vem sendo de enorme valia para os serviços de atenção primária e secundária. Todavia, toda recomendação deve ser revista periodicamente e atualizada à luz das novas evidências científicas publicadas desde sua implementação.

O desafio para essa revisão e atualização foi estabelecer um processo baseado em evidências e suficientemente amplo para, na perspectiva do SUS, definir recomendações que incorporem as necessidades dos diversos segmentos da sociedade e sejam amplamente aceitas, factíveis e utilizadas pelas unidades e profissionais de saúde.

Neste esforço, tivemos a oportunidade de trabalhar em conjunto com representantes do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e Adolescente Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz); e do Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IG/UFRJ), além da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC) e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

Cabe ressaltar mais duas iniciativas relacionadas ao adequado cuidado às mulheres para prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer do colo do útero: o Programa de Qualificação de Ginecologistas para Assistência Secundária às Mulheres com Alterações Citológicas Relacionadas às Lesões Intraepiteliais e ao Câncer do Colo do Útero e a formalização da Rede Colaborativa para a Prevenção do Câncer do Colo do Útero. O primeiro, iniciado em 2006, é decorrente da necessidade de disseminação de ações de qualificação profissional nessa área da medicina e vem possibilitando o acesso de ginecologistas a essa capacitação em seus locais ou regiões de trabalho. Como consequência, favorece a reorganização das redes locais de assistência, em conformidade com as orientações de conduta vigentes, além de oferecer parâmetros de qualidade para os colposcopistas em atividade e para os egressos dos Centros Qualificadores.

Já a Rede Colaborativa nasceu da necessidade de manter o intercâmbio de informações para assegurar a qualidade dos profissionais egressos desses centros, rever periodicamente os parâmetros de certificação, garantir educação permanente, facilitar estudos clínicos multicêntricos e estabelecer um fórum de crítica e aperfeiçoamento periódico das diretrizes de rastreamento.

Com mais esta publicação, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) pretende, fiel à sua missão e em conjunto com as instituições representadas, contribuir de forma significativa para as boas práticas clínicas em nosso país, dando destaque ao conjunto de iniciativas que marcam 2011 como o Ano da Priorização do Controle do Câncer do Colo do Útero.



Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia

A Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC) foi a primeira associação profissional a reunir médicos colposcopistas no mundo. Fundada em 1958, agregou luminares como Arnaldo de Moraes, Clovis Salgado e João Paulo Rieper, ao longo de sua história.

Sempre atendendo ao disposto em seu Estatuto, de colaborar com instituições nacionais para a prevenção e controle do câncer e estabelecer normas na sua área de abrangência (Artigo 3º, incisos II e III), participou de todos os processos para os quais foi convocada pelo poder público e vem participando deste e de outros projetos relevantes para o país, como o de qualificação de ginecologistas para atuarem em unidades de referência na rede assistencial do SUS.

As recomendações presentes neste texto representam a opinião baseada em evidências dos especialistas que a integram e a representam.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia



A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) existe desde 1959 e, por meio de suas Comissões Nacionais Especializadas, disponibiliza aos associados conteúdos científicos baseados em evidência e em utilização, na forma de protocolos, nos vários serviços brasileiros de referência.

No esforço de atualização das normas brasileiras e condutas preconizadas para os laudos com alterações que incluem lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, capitaneado pelo INCA, e sendo convidadas, para participar dos trabalhos, as Comissões Nacionais Especializadas do Trato Genital Inferior e de Ginecologia Oncológica, representadas pelos seus presidentes, participaram na elaboração desta atualização, tendo como foco a prestação de serviço.

A colaboração prestada foi baseada em pesquisas com evidências científicas que são adotadas como rotinas nos serviços de ginecologia das Faculdades de Medicina e das Instituições onde os membros das comissões ensinam e trabalham.

Como a ciência evolui continuamente, existem áreas de conhecimento em câncer que apresentam controvérsias. As controvérsias não resolvidas na literatura e as novas tecnologias foram discutidas, considerando sua aplicabilidade clínica.

As recomendações apresentadas buscam oferecer o que foi considerado mais custo-efetivo na assistência. As alternativas nos procedimentos, quando válidas, são apresentadas, e a opção para sua adoção deverá levar em conta a competência e experiência do médico e o interesse da paciente. No bom cuidado à paciente é que o médico e o serviço onde ele trabalha se diferenciam.





Agradecimento

Os membros do Comitê Gestor e das Equipes Revisoras agradecem ao Prof. Fábio Russomano pela incansável dedicação à coordenação técnica dos trabalhos de revisão das diretrizes.





Sumário

PREFÁCIOS	3
AGRADECIMENTO	7
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	13
PARTE 1 – INTRODUÇÃO	
Breve histórico da prevenção do câncer do colo do útero no Brasil	17
Nomenclatura citológica brasileira	18
Etapas de desenvolvimento das diretrizes	19
Como ler estas recomendações	21
Força da recomendação e grau de certeza	22
Organização da rede do Sistema Único de Saúde em níveis de atenção	23
Referências	26
PARTE II – RECOMENDAÇÕES	
Capítulo 1 – Rastreamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero	29
Método, cobertura, população-alvo e periodicidade	29
Adequabilidade da amostra	34
Situações especiais	35
Referências	38
Capítulo 2 – Exame citopatológico normal	41
Resultado normal	41
Alterações celulares benignas (reativas ou reparativas)	41
Situações especiais	43
Referências	44
Capítulo 3 – Atipias de significado indeterminado em células escamosas	45
Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas	45
Situações especiais	48
Células escamosas atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau	49
Situações especiais	51
Referências	52



Capítulo 4 – Atipias de significado indeterminado em células glandulares	55
Células glandulares atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas e células glandulares atípicas de significado indeterminado, quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau	55
Situações especiais	58
Referências	59
Capítulo 5 – Atipias de origem indefnida	61
Células atípicas de origem indefnida, possivelmente não neoplásicas e células atípicas de origem indefnida, quando não se pode excluir lesão de alto grau	61
Situações especiais	62
Referências	63
Capítulo 6 – Lesão intraepitelial de baixo grau	65
Situações especiais	68
Referências	71
Capítulo 7 – Lesão intraepitelial de alto grau	73
Seguimento pós-tratamento de NIC II/III	76
Situações especiais	76
Referências	81
Capítulo 8 – Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermoide invasor	83
Situações especiais	86
Referências	87
Capítulo 9 – Adenocarcinoma <i>in situ</i> e invasor	89
Situações especiais	91
Referências	92
GLOSSÁRIO	93
PARTE III – ANEXOS	
Anexo 1 – Nomenclatura colposcópica internacional	97
Anexo 2 – Equipe de elaboração	99
Anexo 3 – Conflitos de interesse	101



Lista de ilustrações

Quadros

Quadro 1 – Nomenclatura citopatológica e histopatológica utilizada desde o início da realização do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais escamosas e suas equivalências	19
Quadro 2 – Força da recomendação	22
Quadro 3 – Nível de certeza decorrente das evidências encontradas	23

Figuras

Figura 1 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de ASC-US	47
Figura 2 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de ASC-H	50
Figura 3 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de AGC	57
Figura 4 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de células atípicas de origem indefinida	62
Figura 5 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de LSIL	67
Figura 6 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com até 20 anos com diagnóstico citopatológico de LSIL	69
Figura 7 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de HSIL	75
Figura 8 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com até 20 anos com diagnóstico citopatológico de HSIL	78
Figura 9 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com lesões de alto grau, não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermoide invasor, ou, ainda, com suspeita clínica de invasão	85
Figura 10 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de AIS/invasor	100





Lista de abreviaturas e siglas¹

ABPTGIC	Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (Anteriormente conhecida como Associação Brasileira de Genitoscopia – ABG)
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACS	American Cancer Society
AGC	Atipias de significado indeterminado em células glandulares
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção Primária à Saúde
ASC1 ou ASCUS	Atipias de significado indeterminado em células escamosas (<i>atypical squamous cells of undetermined significance</i>)
ASC-H	Atipias de significado indeterminado em células escamosas não podendo excluir lesão de alto grau
ASC-US	Atipias de significado indeterminado em células escamosas, possivelmente não neoplásicas
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CEDC/INCA	Coordenação de Educação do INCA
CONASEMS	Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
DARAO/INCA	Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica do INCA
DECIT/MS	Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde
DIU	Dispositivo intrauterino
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
ESF	Estratégia Saúde da Família
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

¹Conforme 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.



FOSP	Fundação Oncocentro de São Paulo
HAART	Terapia antirretroviral de alta atividade
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus humano
HSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
IARC	International Agency for Research on Cancer
IBCC	Instituto Brasileiro de Controle do Câncer
INCA	Instituto Nacional de Câncer
JEC	Junção escamocolunar
LIAG	Lesão intraepitelial de alto grau
LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAISM	Programa de Atenção Integral à Saúde da Mulher
PNAB	Política Nacional de Atenção Básica
PNAO	Política Nacional de Atenção Oncológica
PRO-ONCO	Programa de Oncologia
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SAS/MS	Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde
SCTIE/MS	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/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
Unicamp	Universidade de Campinas
USPSTF	U. S. Preventive Services Task Force

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 o país a citologia e a colposcopia, a partir dos anos 1940.

Em 1956, o presidente Juscelino Kubitschek patrocinou a construção do Centro de Pesquisas Luíza Gomes de Lemos, da Fundação das Pioneiras Sociais, no Rio de Janeiro – atualmente integrado ao Instituto Nacional de Câncer (INCA) – para atender aos 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 Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). No início dos anos 1970, 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 1975, o Ministério da Saúde (MS), por meio 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 do colo do útero. Esta foi a primeira ação de âmbito nacional do MS.

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 desse Programa ao controle do câncer do colo do útero foi introduzir e estimular a coleta de material para o exame citopatológico 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 Cervicouterino”, identificando as ações necessárias para a expansão do controle dessa 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 níveis 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 Cervicouterino”.

Após a criação do Sistema Único de Saúde (SUS) pela Constituição de 1988 e sua regulamentação pela Lei Orgânica da Saúde de 1990, o MS 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 do colo uterino levou a direção do INCA, atendendo solicitação do MS, a elaborar, ao longo de 1996, um projeto-piloto chamado “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 Sergipe.



Com base nessa 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 e dos mecanismos para mobilização e captação de mulheres, assim como definição das competências nos três níveis de governo.

Em 1998, foi instituído pelo MS, o Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo do Útero, com a publicação da Portaria GM/MS nº 3.040/98, de 21 de junho de 1998. A coordenação do Programa foi transferida para o INCA por meio da Portaria GM/MS nº 788/99, de 23 de junho de 1999. Foi também nesse ano que se instituiu o Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) como componente estratégico no monitoramento e gerenciamento das ações (Portaria nº 408, de 30 de agosto de 1999).

Em 2002, o fortalecimento e a qualificação da rede de atenção primária, bem como a ampliação de centros de referência possibilitaram 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 (PNAO), 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 nº 2.439/2006, de 31 de dezembro de 2005). A importância da detecção precoce dessas 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 essas 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 indiferenciadas (SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2003) e, devido à sua maior probabilidade de progressão para o câncer, se deixadas sem tratamento (MCCREDIE et al., 2008), são consideradas seus reais precursores. A maioria das NIC I regride em períodos entre 12 a 24 meses ou não progride à NIC II ou III e, portanto, não é considerada lesão precursora (MELNIKOW et al., 1998).

A infecção persistente, provocada por um ou mais dos tipos 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 progredir (SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2003).

A lesão precursora que se origina do epitélio colunar é denominada de adenocarcinoma *in situ* (AIS). O AIS pode estar associado à NIC em um a dois terços dos casos (SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2003).

O quadro a seguir expõe as nomenclaturas citopatológica e histopatológica utilizadas desde o início da realização do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais escamosas e suas equivalências (Quadro 1). A nomenclatura dos exames citopatológicos utilizada no Brasil (INCA, 2006) foi baseada no Sistema Bethesda (2001) e, para os exames histopatológicos, é utilizada a nomenclatura de Richart (1965; 1967). As nomenclaturas de Papanicolaou, que utilizam classes numéricas, e da Organização Mundial da



Saúde (OMS), que usam 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 e Condutas Preconizadas* (INCA, 2006).

Quadro 1 – Nomenclaturas citopatológica e histopatológica utilizadas desde o início da realização 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 (1967)	Classificação Citológica Brasileira (2006)
Classe I	-	-	-
Classe II	-	-	Alterações benignas
-	-	-	Atipias de significado indeterminado
Classe III	Displasia leve	NIC I	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)
	Displasia moderada e acentuada	NIC II e NICIII	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	HSIL AIS
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Etapas de desenvolvimento das diretrizes

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 MS sob o título *Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas* (INCA, 2006). Ressalta-se que a nomenclatura citológica não está contemplada nesta revisão.

Para a revisão das diretrizes, no que se refere ao método de rastreamento, à faixa etária, à 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 método atendeu ao disposto na Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009 (BRASIL/MS/SAS, 2009), 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, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC), Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). O processo ainda contou com a contribuição da Coordenação de Educação (CEDC) do INCA, para editoração e revisão ortográfica e bibliográfica.

De forma geral, o processo de revisão, iniciado em agosto de 2010, contou com as seguintes etapas, construídas a partir de recomendações de Kisch (2001):

1. Constituição de um Comitê Gestor do projeto de revisão, composto por representantes do INCA (incluindo o Grupo Técnico da DARA0), Fiocruz, UFRJ, Febrasgo e ABPTGIC para sua gestão.
2. Identificação e convite a profissionais reconhecidos para liderar equipes revisoras para cada tema das diretrizes vigentes.
3. Identificação de vazios de recomendações ou aperfeiçoamentos considerados necessários pelos integrantes do Comitê Gestor.
4. Seleção e revisão das evidências encontradas; graduação da força de recomendações; preparação de novo texto com recomendações revisadas e atualizadas, além de novas propostas pelas equipes revisoras.
5. Revisão dos textos propostos e retorno aos líderes de equipe pelo Comitê Gestor.
6. 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.
7. Finalização dos textos para revisão e editoração.
8. Consulta pública no período de 11 de fevereiro a 23 de março de 2011.
9. Revisão das recomendações após contribuições recebidas durante a Consulta Pública, por parte dos líderes de equipe e pelo Comitê Gestor.
10. Editoração e publicação.

Neste processo, as equipes revisoras procuraram:

1. Buscar evidências e construir recomendações que atendessem aos vazios ou necessidades de aperfeiçoamentos apontadas 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 de certeza; 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 propostas de recomendações associando-lhes uma qualificação relacionada à sua força, em um 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 baseia.
4. Analisar as 48 contribuições recebidas durante o período de Consulta Pública, acolhendo as julgadas cabíveis, o que foi ratificado pelo Comitê Gestor e pelos líderes de equipes revisoras.



Consulta Pública

Durante a Consulta Pública, ocorrida entre 21 de fevereiro e 23 de março de 2011, foram recebidas 48 contribuições de profissionais de saúde e empresas de produtos para a saúde. Destas, 29 propunham melhorias ou correções da redação, nove, mudanças de recomendações, principalmente relacionadas ao rastreio, e dez, a introdução de novas tecnologias.

Foram aceitas, total ou parcialmente, 21 contribuições, contempladas neste texto, e 27 foram recusadas. De uma forma geral, foram acolhidas, total ou parcialmente, as contribuições que tinham por objetivo corrigir ou melhorar a redação. A maioria que propunha mudanças de recomendação foi rejeitada, pois muitas dessas sugestões confrontavam as evidências consideradas válidas pelas equipes revisoras e pelo comitê gestor, e confrontavam também as recomendações decorrentes, discutidas e acordadas nas duas oficinas de trabalho. Já as contribuições que propunham introdução de novas tecnologias foram rejeitadas; pois, apesar de algumas evidências válidas disponíveis em outros contextos, não estão incorporadas nem foram avaliadas quanto à relação custo-efetividade no SUS. Essas devem ser objeto de proposição ao MS para futura discussão e, caso consideradas custo-efetivas no SUS, devem ser posteriormente incorporadas. Também não foram incorporadas contribuições que tratavam de processos internos aos laboratórios de citopatologia ou que sugeriam modificações de critérios de análise do exame citopatológico, pois não foram objeto da revisão destas Diretrizes.

Como ler estas recomendações

Diretrizes têm sido utilizadas em muitos países e são uma forma de garantir boas práticas clínicas (AGREE Collaboration, 2003), mas devem ter sua qualidade assegurada. São “desenvolvidas de forma sistemática para auxiliar os profissionais envolvidos no cuidado e os usuários do sistema de saúde para as melhores decisões em situações específicas” (Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, 2001). Não devem substituir o julgamento médico, pois nunca serão contempladas todas as situações clínicas específicas. “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” (Centers for Disease Control, 1996; GROSS, 1998).

O leitor destas *Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero* encontrará, na próxima parte deste texto, oito capítulos e, com exceção do primeiro, que trata das diretrizes do rastreamento, cada um se refere 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, as quais 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 dessas letras, o leitor deve consultar os Quadros 2 e 3 – Força da Recomendação e Nível de Certeza, respectivamente – existentes nas próximas páginas.

Exemplo de recomendação:

É recomendável a avaliação endometrial (com ultrassonografia e/ou estudo anatomopatológico) em pacientes acima de 35 anos (A).

Essa 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, dos quais 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 nessas 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 certeza de que produza benefícios ou possa 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.

O leitor observará que, apesar de a faixa etária até 25 anos não ser prioridade no rastreamento do câncer do colo do útero, as recomendações referentes às mulheres até 20 anos visam a orientar os profissionais quanto a como proceder na situação em que recebem essas mulheres com esse diagnóstico citológico, principalmente evitando procedimentos diagnósticos e terapêuticos iatrogênicos.

Na adesão e utilização dessas práticas, os profissionais de saúde devem considerar que uma boa prática médica não deve se basear exclusivamente na evidência científica, nem substituem o julgamento clínico. Seu uso judicioso, considerando outros valores como a experiência profissional e valores da paciente, deve ser ponderado na tomada de decisão em busca do maior benefício e qualidade de vida (SACKET et al., 2003).

Força da recomendação e grau de certeza

Os quadros a seguir foram adaptados da USPSTF (U. S. Preventive Services Task Force, 2007), 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 ²	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. Esses estudos avaliam os efeitos da prática preventiva sobre os desfechos de saúde. Essa 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: <ul style="list-style-type: none">• 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 informações se tornem disponíveis, 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: <ul style="list-style-type: none">• 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 informações podem permitir estimativas de efeitos nos resultados para a saúde

Organização da rede do Sistema Único de Saúde 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 claras as atribuições de cada um, descrevem-se abaixo suas características.

Atenção Primária à Saúde

Estudos apontam que sistemas orientados pela Atenção Primária à Saúde (APS) apresentam melhores resultados no que se refere à provisão dos cuidados em saúde, ao alcance de maior equidade e eficiência, à continuidade da atenção e à satisfação dos usuários (STARFIELD, 2002; MACINKO; STARFIELD; SHI, 2003; KRINGOS et al, 2010). Além disso, há certo consenso de que a atenção primária deve constituir-se como a base do sistema de saúde com capacidade para organizá-lo em sua totalidade (MACINKO; STARFIELD; SHI, 2003). No país, a APS 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 contexto (MS/SAS/DAB, 2006).

²A USPSTF define certeza como a “probabilidade de que a avaliação pela USPSTF do benefício líquido de uma prática preventiva é correta”. O benefício líquido é definido como o benefício menos o dano da prática, da forma como é implementado em uma 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.



Alinhada 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 intersectorialidade (MS/SAS/DAB, 2006). De acordo com a Política Nacional de Atenção Básica (PNAB), a ESF 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 cidadania (MS/SAS/DAB, 2006).

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 às atenções secundária e terciária por meio do estabelecimento de fluxos formais para referência e contrarreferência, assim como o registro das informações clínicas.

Na prevenção e controle do câncer do colo do útero, muitas ações são executadas nesse nível de atenção, desde aquelas voltadas para a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (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, 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 apoios diagnóstico e terapêutico hospitalares. Juntamente com a atenção secundária, constitui 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 do colo do útero; aqueles que não dispõem de radioterapia devem oferecer essa modalidade de tratamento em unidade referenciada.



Referências

- AGREE Collaboration, 2003. Appraisal of Guidelines Research & Evaluation. <http://www.agreecollaboration.org/pdf/aitraining.pdf> (acessado em 01/07/2010).
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Atenção Básica. Brasília, DF: Editora MS, 2006.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. 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 (acessado em 01/07/2010).
- 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.
- 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.
- 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.
- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). 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.
- Kisch. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:8511.
- Kringos DS et al. The breadth of primary care: a systematic literature review of its core dimensions. *BMC Health Services Research*. 2010; 10:65.
- 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.
- McCredie MR et al. 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.
- Melnikow J et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998; 92(4 part 2):727-35.
- Richart RM. 1965. Colpomicroscopic studies of the distribution of dysplasia and carcinoma in situ of the exposed portion of the human uterine cervix. *Cancer*. 1965;18:950-4.
- Richart RM. 1967. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*. 1967;10(4):748-84.
- Sacket DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Medicina Baseada em Evidências. Prática e Ensino*. 2ª. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2003.
- Sellers JW, Sankaranarayanan R. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2003.
- Starfield B. *Atenção Primária: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia*. Brasília: Unesco/Ministério da Saúde, 2002.
- U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF). 2007. Grade Definitions. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/grades.htm> (acessado em 01/07/2010).

PARTE II – RECOMENDAÇÕES





Capítulo 1 - Rastreamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero

Método, cobertura, população-alvo e periodicidade

Decisões de quem rastrear e de 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 dessas ações. Este balanço é complexo, pois é difícil avaliar a ansiedade causada na mulher ou os possíveis reflexos da abordagem terapêutica no futuro obstétrico com um teste alterado. Não existem repostas corretas ou precisas para essas questões.

Método e cobertura

A realização periódica do exame citopatológico continua sendo a estratégia mais adotada para o rastreamento do câncer do colo do útero (WHO, 2010). 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 três a cinco anos apresentam taxas inferiores a três mortes por 100 mil mulheres por ano e, para aqueles com cobertura superior a 70%, essa taxa é igual ou menor que duas mortes por 100 mil mulheres por ano (ANTTILA et al, 2009; ARBYN et al, 2009a).

No Reino Unido, em 1988, a cobertura do rastreamento do câncer do colo do útero era de 42% e a incidência de 14 a 16 casos novos para cada 100 mil mulheres por ano. Por meio de cartas-convite, a cobertura aumentou para 85% em 1994 e, nesse curto período e sem alterações das recomendações assistenciais vigentes, a incidência caiu cerca de 50%, para dez casos novos por 100 mil 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, de acordo com a periodicidade recomendada para as mulheres definidas como de risco, e que progressivamente passou a controlar as mulheres em falta com esse acompanhamento (QUINN et al, 1999).

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 (ADAB et al, 2004; ANTTILA et al, 2009; NICULA et al, 2009):

1. Recrutamento da população-alvo, idealmente por meio 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.



No Brasil, 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 o controle de seu comparecimento para coleta de espécimes para exame citopatológico por profissionais integrantes da ESF.

A ocorrência de exames citopatológicos falso-negativos e insatisfatórios instigou o desenvolvimento de novas tecnologias visando à melhora da qualidade e, conseqüentemente, 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 em uma 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, metanálise conduzida por Arbyn *et al.* (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 histologia (ARBYN *et al.*, 2008).

Outra técnica citológica desenvolvida com o objetivo de melhorar o desempenho da citologia é a automação, que consiste na leitura automatizada das lâminas; identificação de campos anormais por meio da análise da densidade ótica dos núcleos, do tamanho e forma das células; exibição das imagens em tela para avaliação humana e separação de casos para microscopia dirigida. As vantagens dessa técnica são aumento da produtividade, redução da necessidade de profissionais especializados e a possibilidade da utilização de telepatologia. Entretanto, evidências disponíveis, por intermédio de ensaios clínicos randomizados atuais, apontaram que não há diferença nas taxas de incidência e mortalidade por câncer do colo uterino quando o rastreamento é realizado pela citologia automatizada ou pela citologia convencional (ANTTILA *et al.*, 2011), e até mesmo que a sensibilidade da citologia automatizada para detecção de NIC II ou lesão mais grave é menor do que a da citologia convencional (KITCHNER *et al.*, 2010).

A evidência de que subtipos oncogênicos do HPV são causa necessária para a ocorrência do câncer do colo uterino e de suas lesões precursoras propiciou e impulsionou o desenvolvimento de técnicas de detecção de DNA-HPV (CASTELLSAGUÉ, 2008; COX, 2009). Os testes moleculares de detecção de DNA-HPV oncogênico estão sendo estudados como método de rastreamento, e foi comprovada maior sensibilidade do que o exame citopatológico, embora a especificidade seja menor, levando mais mulheres para a colposcopia, mas algumas evidências demonstram que essa limitação pode ser contornada priorizando mulheres com 35 anos ou mais (CUZICK *et al.*, 2008). Outra possibilidade para evitar que muitas mulheres saudáveis sejam encaminhadas desnecessariamente para colposcopia é a utilização da triagem citológica dos casos positivos para DNA-HPV oncogênico, encaminhando para a colposcopia apenas as mulheres em que o teste foi positivo e o exame citopatológico revelou alguma alteração. Essa estratégia mostrou-se mais sensível do que a citologia convencional, mas com a mesma especificidade, em um ensaio clínico randomizado realizado na Finlândia, inserido no programa de rastreamento organizado com base populacional (LEINONEN *et al.*, 2009). Mais uma vantagem advinda do uso do teste do DNA-HPV no rastreamento seria a possibilidade de autocoleta, o que facilitaria o acesso de mulheres resistentes à coleta por profissional de saúde ou com dificuldades geográficas (OLIVEIRA, 2008; GÖK, 2010). O teste rápido de detecção de DNA-HPV oncogênico, que se encontra em fase de pré-qualificação, ainda indisponível comercialmente, poderia vir a ser uma opção interessante, pois apresenta baixa densidade tecnológica e poderá ser realizado por equipe de generalistas sem especialização laboratorial, após treinamento básico (GRAVITT *et al.*, 2008; QIAO *et al.*, 2008). O emprego desse teste seria viável em regiões remotas, sem acesso regular à assistência, aplicado por equipes de Saúde da Família.

O rastreamento pelo teste DNA-HPV oncogênico em um sistema organizado e eficaz pode representar melhora de desempenho, além de possibilitar o aumento do intervalo da coleta de espécimes com segurança



(COX & CUZICK, 2006). Entretanto, é importante destacar que a redução de mortalidade por câncer do colo do útero, ocorrida até o presente momento em países desenvolvidos, é resultado da realização periódica do exame citopatológico, pois o teste de HPV ainda não é usado sistematicamente como método de rastreamento. Os dados disponíveis sobre o desempenho do teste de HPV são oriundos de estudos realizados em ambientes e condições experimentais, com grande controle sobre as mulheres incluídas nos estudos que investigam esse tema, o que não reflete, necessariamente, as condições reais em que existe muita dificuldade em conseguir que as mulheres da faixa etária adequada sejam submetidas aos testes de rastreio na periodicidade indicada e, identificadas, sejam encaminhadas para a colposcopia e tratadas quando diagnosticada uma lesão precursora.

Esses aspectos devem ser considerados na decisão de empregar esse teste no Brasil. É fato que o país ainda não dispõe de um sistema de informação de base populacional, item importantíssimo para um rastreamento organizado, que é o sistema de informação longitudinal em saúde (registra o cuidado que as pessoas recebem ao longo do tempo); o que se tem à disposição é um sistema de informação transversal (SISCOLO – registra exames realizados e não estabelece conexão com os sucessivos exames). Assim, o sistema disponível não permite identificar as mulheres que estão em falta com o rastreamento para chamá-las a repetir ou fazer pela primeira vez os exames. Uma consequência direta disso é que o programa de rastreamento vigente não tem controle sobre quem está fazendo os exames e tampouco sobre o intervalo em que os exames têm sido realizados. Esse cenário é típico de um programa oportunístico, ou seja, as normas vigentes não são seguidas, pois a maioria das mulheres realiza exames quando procura os serviços de saúde por alguma outra razão. A consequência óbvia é que há um contingente de mulheres super-rastreadas e outras em falta com os controles.

É importante destacar essas deficiências organizacionais para melhor entender as restrições atuais à implementação do teste de HPV no programa de rastreamento do câncer do colo do útero, apesar das vantagens que apresenta em relação ao exame citopatológico. Estudos recentes (ARBYN et al, 2009b; ARBYN et al, 2010) reconhecem as qualidades do teste de HPV, porém, são muito cautelosos ao indicar as condições para sua implementação, destacando ser imprescindível o contexto de programa de rastreamento organizado, com monitoramento cuidadoso da qualidade; avaliação sistemática de desfechos, efeitos adversos e custos; maximização da cobertura e adesão a diretrizes baseadas em evidências. Esses estudos contraindicam o uso de testes de HPV no cenário de rastreamento oportunístico, pois não há garantia de controle de qualidade e de adesão à periodicidade e população-alvo recomendadas, podendo resultar na piora do desempenho dos programas.

A maioria dos artigos em que se discute e se propõe o que é bom para países em desenvolvimento não considera as deficiências organizacionais reais, incluindo os estudos de custo-efetividade, que partem da premissa que o rastreamento seja organizado, ou seja, os exames devem se concentrar nas mulheres definidas como alvo e devem ser realizados na periodicidade estabelecida (DIAZ et al, 2010). Independentemente desse fato, os estudos de custo-efetividade realizados para outros países não são tecnicamente aplicáveis no Brasil pela grande diferença da composição de custos.

Concluindo, como ainda não há programas organizados de rastreamento de câncer de colo uterino no Brasil, não há controle das mulheres que realizam os exames e nem da periodicidade com que o fazem. Portanto, atualmente não há ferramentas que garantam que o intervalo entre os controles será efetivamente ampliado a partir da adoção do teste de HPV, condição necessária para que se obtenha algum resultado de custo-efetividade favorável. Essa deficiência representa um importantíssimo obstáculo para o uso de testes de HPV no momento atual. Ainda que o desempenho diagnóstico dos testes moleculares em faixas etárias específicas e em conjunto com o exame citopatológico para os casos positivos tenha demonstrado resultados melhores em termos exclusivamente de desempenho diagnóstico, implementá-los no Brasil, no atual nível de organização do rastreamento do câncer do colo do útero, não permitirá que tais vantagens se convertam em benefícios reais. Ademais, os testes moleculares têm, atualmente, custo mais elevado do que o exame citopatológico no país. A possibilidade de redução de custos dos testes de DNA-HPV, caso seja implantado em grande escala, é real, porém existem outros aspectos que devem ser levados em consideração: o programa



de controle do câncer do colo do útero se tornaria dependente de tecnologia estrangeira; seria necessária a modificação das rotinas estabelecidas e apropriação de novas, levando à perda de produtividade temporária e necessidade de treinamento e capacitação de recursos humanos para a assistência nos níveis de rastreamento e de diagnóstico e tratamento, com estabelecimento de novas diretrizes clínicas.

Periodicidade

O câncer do colo do útero inicia-se a partir de uma lesão precursora, curável na quase totalidade dos casos. Trata-se de anormalidades epiteliais conhecidas como neoplasias intraepiteliais cervicais de graus II e III (NIC II/III), além do AIS. Apesar de muitas dessas 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 dez anos. Quando a infecção persistente for por outros tipos de HPV oncogênico, esse risco reduz pela metade (KJÆR et al, 2010). 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 útero (MELNIKOW et al, 1998).

A Reunião de Consenso, realizada em 1988 pelo MS, contou com a participação de diversos especialistas internacionais e nacionais, representantes de sociedades científicas e de diversas instâncias ministeriais. Esse evento definiu que, no Brasil, o exame citopatológico deveria ser priorizado para mulheres de 25 a 60 anos, uma vez por ano e, após dois exames anuais consecutivos negativos, a cada três anos (INCA, 1988). A rigor, adotou-se para o Brasil a recomendação da OMS 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. Esse 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 anual (IARC, 1986).

O estudo da IARC permitiu construir modelos que estimaram, após um exame citopatológico negativo e cobertura de 100% da população-alvo, uma redução percentual da incidência cumulativa de lesão invasora 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% (IARC, 1986).

Quando a OMS 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 fossem negativos. Essas informações serviram de base para estabelecer controles trienais após dois exames negativos com intervalo de um ano. Estudos mais recentes reforçaram estas informações (LA VECCHIA; DECARLI; GALLUS, 1987).

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 útero (IARC, 1986).

Tomando dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) 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. Em uma 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 lesão invasora ocorreram



em mulheres com até 24 anos de idade, em uma amostra de 10.846 casos de câncer diagnosticados entre 1998 e 2003 (WATSON et al, 2008).

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 do colo do útero mostrou que 75% das mulheres de 20 a 24 anos que tiveram uma lesão invasora já tinham pelo menos um exame citopatológico prévio. Por outro lado, entre as mulheres entre 50 e 69 anos essa proporção foi de 47% (SASIENI; CASTAÑON; CUZICK, 2009).

Um fato importante mais recentemente demonstrado é que o tratamento de lesões precursoras do câncer do colo em adolescentes e mulheres jovens está associado ao aumento da morbidade obstétrica e neonatal, como parto prematuro (KYRGIUO et al, 2006). Portanto, reduzir as intervenções no colo do útero em mulheres jovens se justifica, tendo em vista que a 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 autoimagem e da sexualidade. Mulheres jovens sexualmente ativas devem ser orientadas sobre anticoncepção, doenças sexualmente transmissíveis e práticas de sexo seguro. Essas medidas podem ser implementadas sem a necessidade da inclusão no programa de rastreamento (USA/CDC, 2006).

Em resumo, a incidência do câncer 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. Esses dados explicariam porque a antecipação do início do rastreamento dos 25 para os 20 anos tem impacto muito limitado e avaliado como não vantajoso. Por outro lado, o início mais precoce representaria um importante aumento de diagnósticos de lesões de baixo grau, consideradas não precursoras e representativas apenas da manifestação citológica da infecção pelo HPV, que têm grande probabilidade de regressão e resultariam em um número significativo de colposcopias e procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários.

Tais fatos vêm sendo considerados em recomendações de diversos países em relação ao início do rastreamento. Recomendações internacionais vêm retardando o início do rastreamento do câncer do colo do útero. Nos Estados Unidos, a Sociedade Americana de Câncer (ACS) indicava o rastreio após o início da atividade sexual. Posteriormente, passou a recomendar que fosse realizado a partir dos 18 anos e, em 2002, passou a adotar três anos depois do início da atividade sexual, com limite máximo aos 21 anos (SMITH, 2011). Em 2009, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) eliminou a regra de três anos depois do início da atividade sexual e passou a recomendar o rastreio apenas a partir dos 21 anos de idade (ACOG, 2009). Na Europa, o rastreamento do câncer do colo do útero é iniciado preferencialmente entre 25 e 30 anos de idade (ARBYN et al, 2010), com algumas variações regionais (ANTTILA et al, 2009).

Há menos evidências objetivas sobre quando as mulheres devem encerrar a coleta de espécimes para exame citopatológico no 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 OMS. De qualquer forma, mesmo em países com população de alta longevidade, não há dados objetivos de que o rastreamento seja útil após os 65 anos (SASIENI; CASTAÑON; CUZICK, 2010).

Recomendações:

- O método de rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras é o exame citopatológico. O intervalo entre os exames deve ser de três anos, após dois exames negativos, com intervalo anual (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 e serem interrompidos quando, após essa idade, as mulheres tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos (B).



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

Essas 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 abolido (INCA, 2006).

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 classificada (SHIRATA et al, 1998):

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

Recomendação: a mulher deve repetir o exame entre seis e 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 escamocolunar (JEC), tem sido considerada como indicador da qualidade da coleta, pelo fato de essa coleta objetivar a obtenção de elementos celulares representativos do local onde se situa a quase totalidade dos cânceres do colo do útero. Uma metanálise de estudos que abordaram a eficácia de diversos dispositivos de coleta mostrou que o uso da espátula de Ayre e da escova de canal aumenta em cerca de três vezes a chance de obtenção de células endocervicais (MARTIN-HIRSCH et al, 2000). Estudo realizado no Brasil, entre 1992 e 1996, mostrou que



a detecção de NIC foi cerca de dez vezes maior no grupo em que as células da JEC estavam representadas (SHIRATA et al, 1998).

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 cervicovaginais, 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 um ano, e, com dois exames normais anuais consecutivos, o intervalo poderá ser de três anos (B). Para garantir boa representação celular do epitélio do colo do útero, o exame citopatológico deve conter amostra do canal cervical, preferencialmente, coletada com escova apropriada, e da ectocérvice, coletada com espátula tipo ponta longa (espátula de Ayre) (A).

Situações especiais

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 rastreamento durante o pré-natal. Apesar de a junção escamocolunar no ciclo gravidicopuerperal 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 adequada (HUNTER; MONK; TEWARI, 2008).

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

Pós-menopausa

Mulheres na pós-menopausa, sem história de diagnóstico ou tratamento de lesões precursoras do câncer do colo uterino, apresentam baixo risco para desenvolvimento de câncer (SASIENI; CASTAÑON; CUZICK, 2006, 2010).

O rastreamento citológico em mulheres na menopausa pode levar a resultados falso-positivos causados pela atrofia secundária ao hipoenestrogenismo, 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 à 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 rastreamento (SASLOW et al, 2002). O seguimento de mulheres na pós-menopausa deve levar em conta seu histórico de exames.

Recomendação: mulheres na pós-menopausa devem ser rastreadas de acordo com as orientações para as demais mulheres (A). Se necessário, proceder à estrogenização prévia à realização da coleta, conforme sugerido adiante (vide Capítulo 2 - *Exame citopatológico normal – Resultado indicando atrofia com inflamação*) (B).



Histerectomizadas

O rastreamento realizado em mulheres sem colo do útero devido à histerectomia por condições benignas apresenta menos de um exame citopatológico alterado por mil exames realizados (USA/NCI, 2011).

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 do colo uterino e que a infecção viral ocorre por transmissão sexual, o risco de uma mulher que não tenha iniciado atividade sexual desenvolver essa neoplasia é desprezível.

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

Imunossuprimidas

Alguns fatores de risco diretamente relacionados à resposta imunológica têm sido associados à maior chance de desenvolvimento de NIC. Mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), mulheres imunossuprimidas por transplante de órgãos sólidos, em tratamentos de câncer e usuárias crônicas de corticosteroides 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 mulheres (*Australian Government/National Health and Medical Research Council*, 2005).

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 colposcópica (BOARDMAN; KENNEDY, 2008).

É consenso que, pelas características mencionadas, as mulheres infectadas pelo HIV devem ser submetidas ao rastreio citológico de forma mais frequente (USA/CDC, 2006). Diretrizes americanas 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 (ACOG, 2009). Também, considerando a maior frequência de lesões multicêntricas, é recomendado cuidadoso exame da vulva (incluindo região perianal) e da vagina. No caso de a citologia mostrar inflamação acentuada ou alterações celulares escamosas reativas, realizar nova coleta citológica em três meses, após tratamento adequado (USA/CDC, 1998; USA. USPHS/IDSA, 1999).



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 seis meses (B).



Referências

- Adab P et al. Effectiveness and efficiency of opportunistic cervical cancer screening: comparison with organized screening. *Med Care*. 2004; 42(6):600-9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin n°. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol*. 2009. 114(6):1409-20.
- Anttila A et al. Cervical cancer patterns with automation-assisted and conventional cytological screening: a randomized study. *Int J Cancer*. 2011; 128(5):1204-12.
- Anttila A et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer*. 2009; 45(15):2649-5.
- Arbyn M et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition-summary document. *Ann Oncol*. 2010; 21(3):448-58.
- Arbyn M et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008; 111(1):167-77.
- Arbyn M et al. Trends of cervical cancer mortality in the Member States of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009a; 45(15):2640-8.
- Arbyn M et al. The challenges of organising cervical screening programmes in the 15 old member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009b; 45(15):2671-8.
- 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).
- 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.
- Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008; 110 (3 Suppl 2): S4-7.
- Cox JT, Cuzick J. HPV DNA testing in cervical cancer screening: from evidence to policies. *Gynecol Oncol*. 2006; 103(1):8-11.
- Cox JT. History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results. *J Clin Virol*. 2009; 45 (Suppl 1):S3-S12.
- Cuzick J 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.
- Diaz M et al. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination and screening in Spain. *Eur J Cancer*. 2010; 46(16):2973-85.
- Gök M. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010; 340:c1040.
- Gravitt PE et al. New technologies in cervical cancer screening. *Vaccine*. 2008; 26 (Suppl 10):K42-52.
- 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.
- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). 1988. Consenso - Periodicidade e Faixa Etária no Exame de Prevenção do Câncer Cérvico-Uterino. Rio de Janeiro. ProOnco/INCA.
- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). 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.



International Agency of Research on Cancer 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.

Kitchener HC et al. Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):56-64.

Kjær SK et al. 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.

Kyrgiou M et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006; 367(9509):489-98.

La Vecchia C, Decarli A, Gallus G. Epidemiological data on cervical carcinoma relevant to cytopathology. *Appl Pathol*. 1987; 5(1):25-32.

Leinonen M et al. Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(23):1612-23.

Martin-Hirsch P et al. Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (3):CD001036.

Melnikow J et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998; 92(4 part 2):727-35.

Nicula FA et al. 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.

Oliveira R. *Adesão ao método de autocoleta para rastreamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero*. [Dissertação de Mestrado] Pós-Graduação em Saúde da Criança e da Mulher. IFF-FIOCRUZ; 2008.

Qiao YL et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol*. 2008; 9 (10):929-36.

Quinn M et al. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*. 1999; 318:904.

Sasieni P, Castañón A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009; 339:b2968.

Sasieni P, Castañón A, Cuzick J. What is the right age for cervical cancer screening? *Womens Health (Lond Engl)*. 2010; 6(1):1-4.

Saslow 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.

Shirata NK et al. Celularidade dos esfregaços cervicovaginais: importância em programas de garantia de qualidade em citopatologia. *J. Bras. Ginecol*. 1998; 108(3):63-6.

Smith RA et al. Cancer screening in the United States, 2011: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(1):8-30.

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

USA. Centers for Disease Control and Prevention. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guideline, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006 Aug 4;55(RR-11):1-94.

USA. National Cancer Institute. Cervical Cancer Screening. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/cervical/healthprofessional> (acessado em 19/01/2011).



USA. 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.

Watson M et al. Burden of cervical cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer.* 2008; 113(10 Suppl):2855-64.

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).



Capítulo 2 – Exame citopatológico normal

Resultado normal

Dentro dos limites da normalidade no material examinado

Diagnóstico completamente normal. A inclusão da expressão “no material examinado” visa a estabelecer, de forma clara e inequívoca, aspectos do material submetido ao exame (DAVEY et al, 2002).

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 (GHORAB; MAHMOOD; SCHINELLA, 2000; MALIK et al, 2001). Ocasionalmente, podem-se observar alterações, em decorrência do uso do dispositivo intrauterino (DIU), em células endometriais e mesmo endocervicais (AGARWAL; SHARMA; ACHARYA, 2004; HUGHES et al, 2005). Casos especiais com alterações citológicas do tipo exsudato são observados (HALFORD, 2002). 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 (MALIK et al, 2001; HALFORD, 2002).

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

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 reparativa (MALIK et al, 2001).

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



Resultado indicando reparação

Decorre de lesões da mucosa com exposição do estroma e pode ser originado por quaisquer dos agentes que determinam inflamação. É, geralmente, a fase final do processo inflamatório (MALIK et al, 2001).

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 quatro semanas (LYNCH, 2008; AL-BAGHDADI; EWIS, 2009; CHOLLET et al, 2009). Na discussão da melhor recomendação, optou-se 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 descritos a seguir, utilizados para tratamento da colpíte atrófica, e a nova citologia será coletada sete dias após a parada do uso (B).

O tratamento da colpíte atrófica pode ser realizado pela administração vaginal de creme de estrogênios conjugados, 0,5 g (0,3 mg) (RAYMUNDO et al, 2004; BACHMANN et al, 2008; BACHMANN et al, 2009) ou de creme de estriol, 1 g (CARDOZO et al, 1998; LYNCH, 2008; AL-BAGHDADI; EWIS, 2009; CHOLLET et al, 2009).

Ambas as drogas devem ser utilizadas, de preferência à noite, por um a três meses, em dois esquemas alternativos: durante 21 dias, com intervalo de sete dias, ou duas vezes por semana, sempre nos mesmos dias.

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

Devido à absorção sistêmica do estrogênio tópico ser mínima, não há contraindicação 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 acima (DERZKO; ELLIOT; LAM, 2007) (B).

Nas mulheres que fazem uso dos inibidores da aromatase, como os utilizados no tratamento do câncer de mama, a terapia com estrogênios para a melhora da vaginite atrófica está contraindicada (KENDALL et al, 2006) (D).

Resultado indicando radiação

Este achado pode ocorrer nos casos de mulheres tratadas por radioterapia para câncer do colo uterino (CHIEN et al, 2005; ZANNONI; VELLONE, 2008). 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 tratamento (AGARWAL; SHARMA; ACHARYA, 2004).

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

Situações especiais

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



Referências

- Agarwal K, Sharma U, Acharya V. Microbial and cytopathological study of intrauterine contraceptive device users. *Indian J Med Sci.* 2004; 58(9):394-9.
- 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.
- Bachmann G et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause.* 2009; 16(4):719-727.
- Bachmann G et al. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(1):67-76.
- Cardozo L et al. 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.
- Chien CR et al. Post-radiation Pap smear for Chinese patients with cervical cancer: a ten-year follow-up. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005; 26(6):619-22.
- Chollet JA et al. Efficacy and safety of vaginal estriol and progesterone in postmenopausal women with atrophic vaginitis. *Menopause.* 2009;16(5):978-83.
- Davey DD et al. ASCCP Patient Management Guidelines Pap Test Specimen Adequacy and Quality Indecators. *Am J Clin Pathol.* 2002; 118(5):714-718.
- 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.
- Ghorab Z, Mahmood S, Schinella R. Endocervical reactive atypia: a histologic-cytologic study. *Diagn Cytopathol.* 2000; 22(6):342-6.
- Halford JA. Cytological features of chronic follicular cervicitis in liquid-based specimens: a potential diagnostic pitfall. *Cytopathology.* 2002; 13(6):364-70.
- Hughes C et al. 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.
- Kendall A et al. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of Oncology.* 2006; 17 (4):584-87.
- Lynch C. Vaginal Estrogen Therapy for the Treatment of Atrophic Vaginitis. *Journal of Women's Health.* 2008;18(10):1595-606.
- Malik SN et al. Benign cellular changes in Pap smears. Causes and significance. *Acta Cytol.* 2001; 45(1):5-8.
- Raymundo N et al. Treatment of atrophic vaginitis with topical conjugated equine estrogens in postmenopausal Asian women. *Climateric.* 2004; 7:312-8.
- 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.



Capítulo 3 – Atipias de significado indeterminado em células escamosas

O Sistema Bethesda foi criado em uma 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 atípicas (VEIGA et al, 2006). 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 intraepitelial (National Cancer Institute, 1989). Como a nova categoria apresentava limitações por não definir se as alterações citológicas eram reparativas ou neoplásicas, houve uma revisão dessa classificação em 2001. Essa 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 grau (SOLOMON et al, 2002).

Essa 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-H (INCA, 2006).

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 2009 (BRASIL/MS/SISCOLO, 2010), 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 desse diagnóstico citológico no Brasil foi de 1,2% dentre todos os exames realizados e de 46% considerando-se apenas os resultados alterados em 2009 (BRASIL/MS/SISCOLO, 2010). A revisão das diretrizes brasileiras na conduta de citologias com células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas, envolveu uma revisão das literaturas nacional e internacional, com o objetivo de se verificar a probabilidade de as mulheres com esse laudo citológico serem portadoras de lesão mais grave (lesão precursora ou câncer cervical).

Estudos mostram a prevalência de HSIL e câncer cervical em cerca de 10% das mulheres com citologia de ASC-US (KULASINGAM et al, 2006). Estudo realizado em mulheres atendidas pelo SUS, na cidade do Rio de Janeiro (CYTRYN et al, 2009), mostrou uma prevalência de 1,85% de NIC II e III quando lhes foi atribuído esse diagnóstico citopatológico. Segundo o ACOG, o diagnóstico ASC-US representa a alteração citológica mais comum nos Estados Unidos, respondendo por 4,4% de todos os diagnósticos citopatológicos. Entre 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 câncer (ACOG, 2008).

A reprodutibilidade deste diagnóstico citopatológico é pobre, e estudos interobservadores demonstram concordância entre citopatologistas, variando de 35% a 45% (American Society of Cytopathology, 2010).



Baseando-se nesse fato e na correlação com doença de baixa gravidade para a maioria das mulheres, uma conduta conservadora, pouco invasiva, é recomendável. Fatores como a idade da mulher e a realização de rastreamento citológico prévio devem ser considerados nessa decisão. Além desses 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, o que justifica um rastreamento mais intenso da doença (SCHIFFMAN et al, 2007).

Observa-se similaridade de recomendações de conduta frente a uma mulher com ASC-US quando se consideram as diretrizes construídas para a França (France/ANAES, 2002), Reino Unido (*United Kingdom/NHS Cancer Screening Programmes*, 2004), Austrália (*Australian Government/National Health and Medical Research Council*, 2005), Nova Zelândia (*New Zealand/Ministry of Health/National Screening Unit*, 2008) e Estados Unidos (ACOG, 2008). Uma revisão e uma análise crítica dessas diretrizes apontaram a convergência de recomendações de repetição da citologia entre seis 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 seis a 18 meses. E, como a infecção pelo HPV oncogênico é mais persistente nas mulheres com 30 anos ou mais, essas têm maior probabilidade de apresentarem lesões pré-invasivas (*New Zealand/Ministry of Health/National Screening Unit*, 2008). O encaminhamento para a colposcopia é determinado caso esse 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 essa 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 colposcopia (RUSSOMANO; MONTEIRO; MOUSINHO, 2008).

A baixa prevalência de lesões pré-invasivas em mulheres com esse diagnóstico citopatológico desaconselha uma abordagem do tipo “ver-e-tratar” (WRIGHT et al, 2007).

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 em um intervalo de seis 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 seis 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 rastreamento na unidade primária está recomendado com intervalo semestral ou anual dependendo 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, rastreamento prévio e passado de doença cervical de baixo ou alto grau (B). Considerando-se a baixa prevalência de doença de alto grau e câncer nessas 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 esse resultado (vide Capítulos 7 e 8) (A).

As condutas recomendadas para as pacientes com laudo citopatológico de ASC-US são apresentadas na Figura 1.

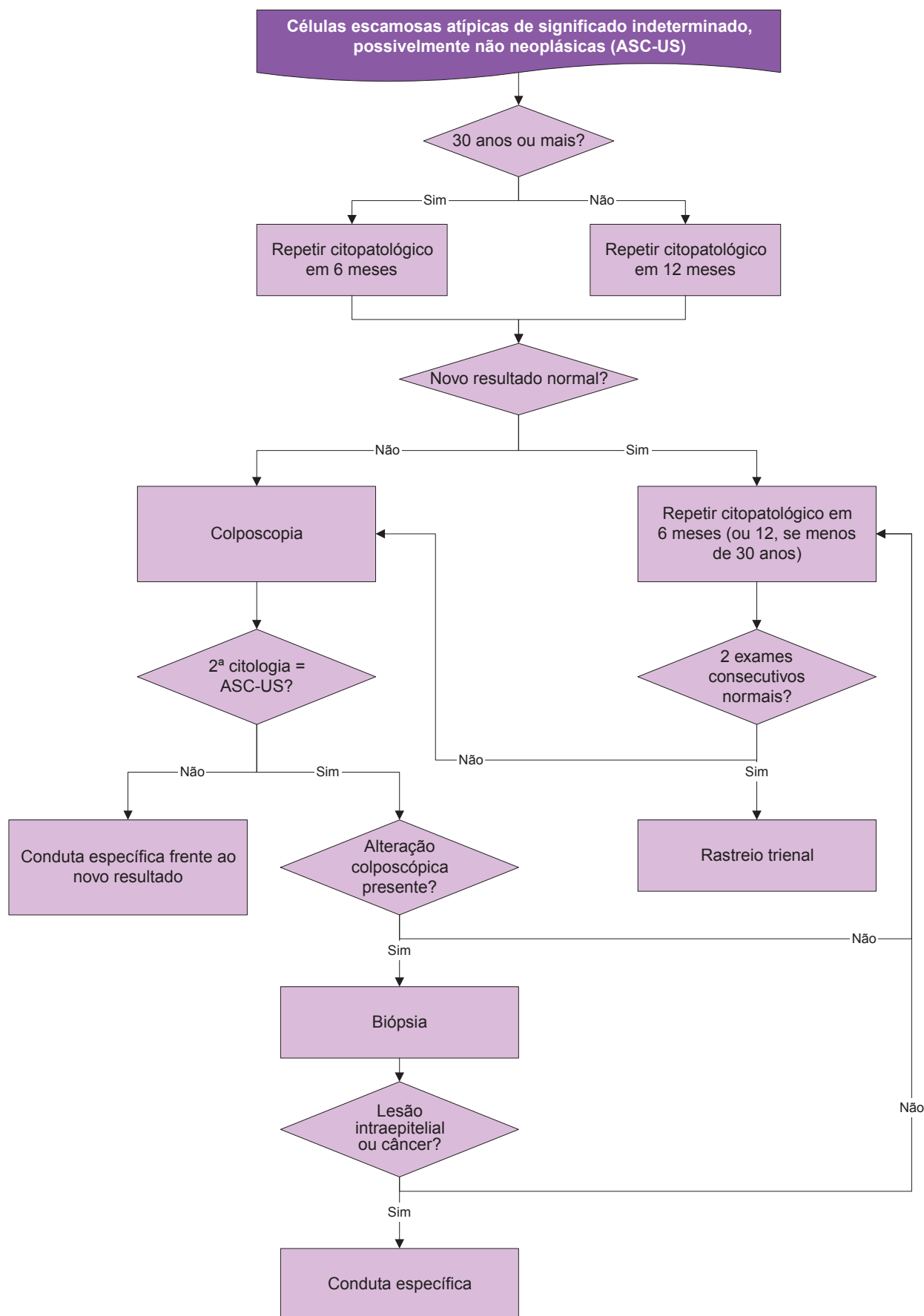


Figura 1 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de ASC-US



Situações especiais

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 rastreio de lesões precursoras ou câncer cervical neste momento (SCHIFFMAN et al, 2007; FLETCHER; WILKINSON; KNAPIK, 2009).

A prevalência de infecção por HPV neste grupo é alta e o resultado positivo não indica maior risco de lesão pré-invasiva (ACOG, 2008).

Apesar de essa faixa etária não ser prioridade no rastreio do câncer do colo do útero, as recomendações que seguem visam a orientar os profissionais quanto a como proceder na situação em que recebem essas mulheres com esse diagnóstico citológico.

Recomendação: se a mulher até 20 anos tiver sido submetida ao exame citopatológico e apresentar alteração sugestiva de ASC-US, deverá ser mantida em acompanhamento citopatológico anual até a regressão das alterações por um período de até dois anos (B). Pode-se considerar regressão quando ocorrerem duas citologias consecutivas negativas (A). Em caso de persistência após este período ou de citologia com alterações mais relevantes, a mulher até 20 anos deverá ser encaminhada à colposcopia, segundo as recomendações para as demais mulheres nessa situação (B). A utilização de teste de HPV nessa população é considerada inaceitável (D).

Gestantes

A incidência do câncer do colo do útero na gestação é rara, ocorrendo de um a 15 casos para 10 mil gestações (BOND, 2009) 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 HIV é mais lento, o que favorece maior incidência de lesões cervicais mais graves (KOSHIOL et al, 2006). Duerr *et al.* (2006) mostraram, em estudo comparativo, que mulheres infectadas pelo HIV (principalmente aquelas com contagem de células CD4+ menores do que 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 infectadas. Existe consenso de que mulheres imunossuprimidas têm, em geral, maior probabilidade de apresentarem lesões pré-invasivas, motivando recomendações diferenciadas de rastreio (USA/CDC, 2006; ACOG, 2009).

Recomendação: mulheres imunodeprimidas com esse resultado citológico devem ser encaminhadas para colposcopia já no primeiro exame alterado, segundo as recomendações para as demais mulheres nessa situação (B).



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

A prevalência desse diagnóstico citológico no Brasil foi de 0,2% dentre todos os exames realizados e de 7% considerando-se apenas os resultados alterados em 2009 (BRASIL/MS/SISCOLO, 2010).

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 (SELVAGGI, 2003; ALLI; ALI, 2003; LOURO et al, 2003; DUNCAN; JACOB, 2004; SIMSIR et al, 2006). No único artigo original publicado no Brasil, a prevalência de lesão intraepitelial de alto grau (NIC II/III) entre usuárias do SUS com esse diagnóstico citopatológico foi de 19,29%. Nenhum caso de câncer cervical foi identificado (CYTRYN et al, 2009).

Uma revisão de recomendações internacionais (RUSSOMANO; MONTEIRO; MOUSINHO, 2008) registrou que o encaminhamento dessas 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 *et al.* (2006) observaram maior frequência de citologia com resultado de ASC-H nas mulheres na perimenopausa. 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-menopausa.

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 cervical (BANDYOPADHYAY et al, 2008). Todavia, não existem estudos de custo-efetividade que demonstrem a vantagem dessa prática frente ao 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 seis meses, na unidade secundária, e deverá retornar à unidade primária após duas citologias negativas seguidas (B). No resultado de citologia, quando se mantém 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 esses 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 seis 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 seis 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 a revisão da lâmina para ser observada por outro laboratório ou por outros profissionais no mesmo laboratório. O resultado dessa revisão será considerado como um novo resultado (I). Caso a revisão seja negativa, a usuária deverá retornar ao rastreio habitual na atenção primária (A). Se 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). Sendo confirmada a NIC II/III ou câncer, deve-se seguir conduta específica para esses diagnósticos (A). Caso contrário, deverá manter seguimento com exame citopatológico (B). Na persistência desse diagnóstico ou outro mais relevante, a paciente deve ser submetida à conização (B). Com o resultado negativo, após dois exames consecutivos negativos, a paciente deverá retornar ao rastreo 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”) (B).

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

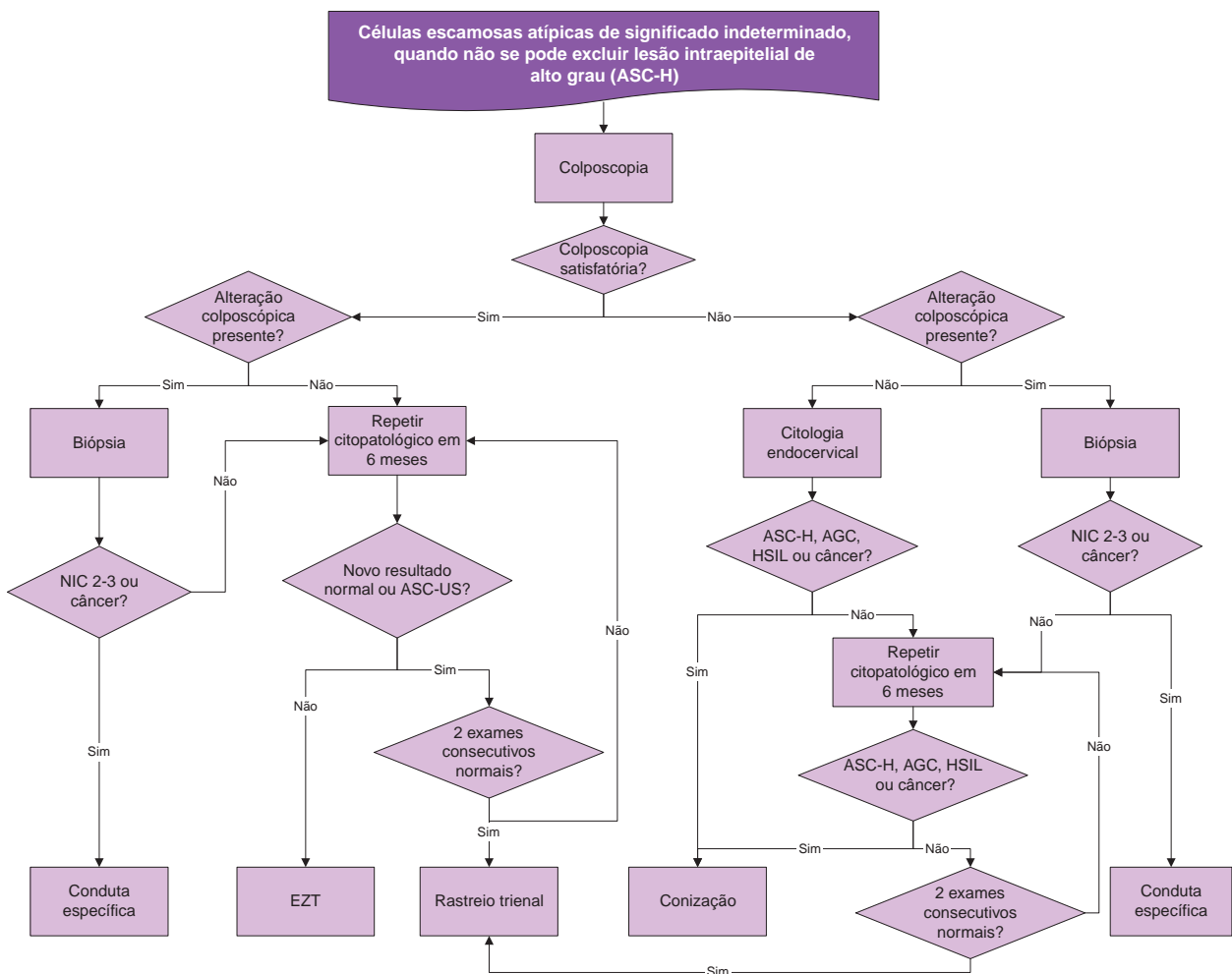


Figura 2 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de ASC-H



Situações especiais

Mulheres até 20 anos

Existem evidências de maior probabilidade de regressão das lesões pré-invasivas nessa faixa etária (MOSCICKY, 2008), o que indica a possibilidade de uma conduta mais conservadora. Como mencionado anteriormente, apesar de essa faixa etária não ser prioridade no rastreio do câncer do colo do útero, as recomendações que seguem visam a orientar os profissionais quanto a como proceder na situação em que recebem essas mulheres com tal diagnóstico citológico.

Recomendações: a conduta inicial, de encaminhamento para colposcopia, não deve ser diferente para essa 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 mulher até 20 anos pode ser submetida à biópsia, e a conduta deve ser seguida de acordo com o resultado histopatológico (A).

Gestantes

Onuma *et al.* (2006) 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 esse diagnóstico. Outras evidências demonstram que o tratamento da lesão pré-invasiva durante a gestação pode ser adiado com segurança até o puerpério (PATTON *et al.*, 2008), apontando para a possibilidade de aguardar esse período para uma abordagem invasiva.

Recomendações: a conduta para a gestante com ASC-H deve ser o encaminhamento para a colposcopia e para a realização da biópsia, apenas se houver suspeita de lesão invasora (A). Assim, a paciente deverá ser reavaliada em dois 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 do que a observada em mulheres imunocompetentes, principalmente em pacientes com níveis de CD4 abaixo de $200/\text{mm}^3$ (FIRNHABER *et al.*, 2010). A falta de artigos publicados impediu a identificação de evidências para uma conduta diferenciada em pacientes imunossuprimidas. Foi encontrado apenas um artigo publicado que avalia a prevalência de lesões intraepiteliais em pacientes infectadas pelo HIV com citologia de ASC-H, o qual pode estar sujeito a viés de seleção. Este estudo mostra 1,9% de laudo citológico de ASC-H em um 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 invasiva (MICHELOW *et al.*, 2010).

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



Referências

- 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.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin n°. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol*. 2009. 114(6):1409-20.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin N°. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol*. 2008;112(6):1419-44.
- American Society of Cytopathology. Bethesda Interobserver Reproducibility Project (BIRP). American Society of Cytopathology. <http://nih.techriver.net/index.php> (acessado em 01/10/2010).
- 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).
- Bandyopadhyay S et al. 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.
- Bond S. Caring for Women With Abnormal Papanicolaou Tests During Pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2009; 54:201-210.
- Brasil. 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).
- Cytryn A et al. 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.
- Duerr A et al. HIV Epidemiology Research Study. 2006. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis*. 2006; 42(6):855-61.
- 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.
- Firnhaber C et al. Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa. *Cancer Causes Control*. 2010; 21:433-43.
- 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.
- France. 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).
- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). 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.
- Koshiol JE et al. Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. *Int. J. Cancer*. 2006; 119:1623-9.
- Kulasingam SL et al. Cost-effectiveness analysis based on the Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2006; 98(2):92-100.



Louro AP et al. 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.

Michelow P et al. Atypical squamous cells, cannot exclude high grade squamous intraepithelial (ASC-H) in HIV-positive women. *Cytojournal.* 2010; 7:1-6.

Moscicky AB. Management of adolescents with abnormal cytology and histology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008; 35(4):633-43.

New Zealand. 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).

Onuma K et al. Clinical implications of the diagnosis “atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions” in pregnant women. *Cancer Citopathol.* 2006; 108(5):282-7.

Patton AL et al. Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade intraepithelial lesion and its clinical significance in postmenopausal, pregnant, postpartum, and contraceptive-use patients. *Cancer Citopathol.* 2008; 114(6):481-8.

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.

Saad RS et al. clinical significance of cytologic diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high grade, in perimenopausal and postmenopausal women. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126:381-388.

Schiffman M et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370: 890–907.

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

Simsir A et al. 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.

Solomon D et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002; 287(16): 2114-9.

United Kingdom. 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).

USA. Centers for Disease Control and Prevention. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guideline, 2006. *MMWR Recomm Rep.* 2006 Aug 4;55(RR-11):1-94.

USA. National Cancer Institute. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnosis. National Cancer Institute Workshop. *JAMA.* 1989; 262(7):931-4.

Veiga FR et al. 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.

Wright TC et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2007: 346-55.





Capítulo 4 – Atipias de significado indeterminado em células glandulares

Células glandulares atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas

e

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

A prevalência desses diagnósticos citológicos no Brasil foi de 0,13% entre todos os exames satisfatórios realizados e de 4,6% considerando-se apenas os resultados alterados em 2009 (BRASIL/MS/SISCOLO, 2010). Buscando a prevalência desses diagnósticos em outros países, encontrou-se que, na Bélgica, células AGC são diagnosticadas em 0,1% das citologias (ARBYN et al, 2011). Em outras publicações, esses valores oscilam entre 0,08% e 0,81% (CAMPANER et al, 2007).

Apesar da baixa prevalência de células glandulares atípicas, esse diagnóstico se torna muito importante pela alta frequência da associação com alterações neoplásicas como neoplasia intraepitelial escamosa, AIS e adenocarcinoma invasor do colo e do endométrio e, mais raramente, com neoplasias extrauterinas. Outros achados benignos como adenose vaginal, pólipos endometriais e endocervicais, quadros inflamatórios e alterações reativas também podem ser responsáveis por essas atipias celulares (KUMAR et al, 2009).

A nomenclatura brasileira para laudos cervicais (INCA, 2006) 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 grau³, que podem ser consideradas análogas às categorias de células glandulares atípicas sem outra especificação e favorecendo neoplasia, utilizadas no Sistema Bethesda (DUNTON, 2008; ZHAO et al, 2009). O Sistema Bethesda ainda prevê a possibilidade de especificar se as atipias celulares são em células endocervicais ou células endometriais (SOLOMON et al, 2002).

Considerando o conjunto de atipias em células glandulares, temos uma associação com NIC II, III ou câncer de 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 dessa idade (DUNTON, 2008). Entre as atipias em células glandulares sem especificação, o equivalente às AGC possivelmente não neoplásicas, foi 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, esse percentual chegou a 57% (SCHEIDEN et al, 2004; WANG; WANG; LIU, 2009; ADHYA et al, 2009).

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 dessa natureza (CULLIMORE, 2003).

Outro aspecto clinicamente relevante é que as patologias endometriais, possivelmente encontradas em pacientes com esse diagnóstico citológico, são mais frequentes em pacientes com mais de 35 anos e naquelas

³Para efeito de simplificação e considerando que as recomendações a seguir não diferenciam esses dois diagnósticos, será utilizada a abreviação AGC, para defini-las de forma genérica.



mais jovens que apresentam sangramento uterino anormal, anovulação crônica e obesidade, o que aponta para a necessidade de investigação endometrial nessas situações (IRAM; MUSONDA; EWIES, 2010).

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 dessas mulheres. Todavia não existem estudos de custo-efetividade que demonstrem superioridade desse 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 (RABELO-SANTOS et al, 2009; SHARPLESS; O'SULLIVAN; SCHNATZ, 2009).

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 eficaz no diagnóstico das neoplasias associadas a esse diagnóstico citopatológico (DERCHAIN et al, 2004).

Alguns estudos vêm tentando definir novas estratégias de investigação para população de maior risco, separando por tipos de atipias celulares, idade e *status* de HPV (RABELO-SANTOS et al, 2009), porém não se encontrou 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 disso, esse último método costuma fornecer menor percentual de material adequado para diagnóstico (MAKSEM, 2006).

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 anatomopatológico) 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 extrauterina também estará indicada nos casos em que, persistente o diagnóstico de AGC, ao final da investigação não for 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 dessa biópsia seja compatível com AIS/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 por meio 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 pela 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, deverá dar-se seguimento com citologia semestral na unidade secundária. Após dois 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 3.

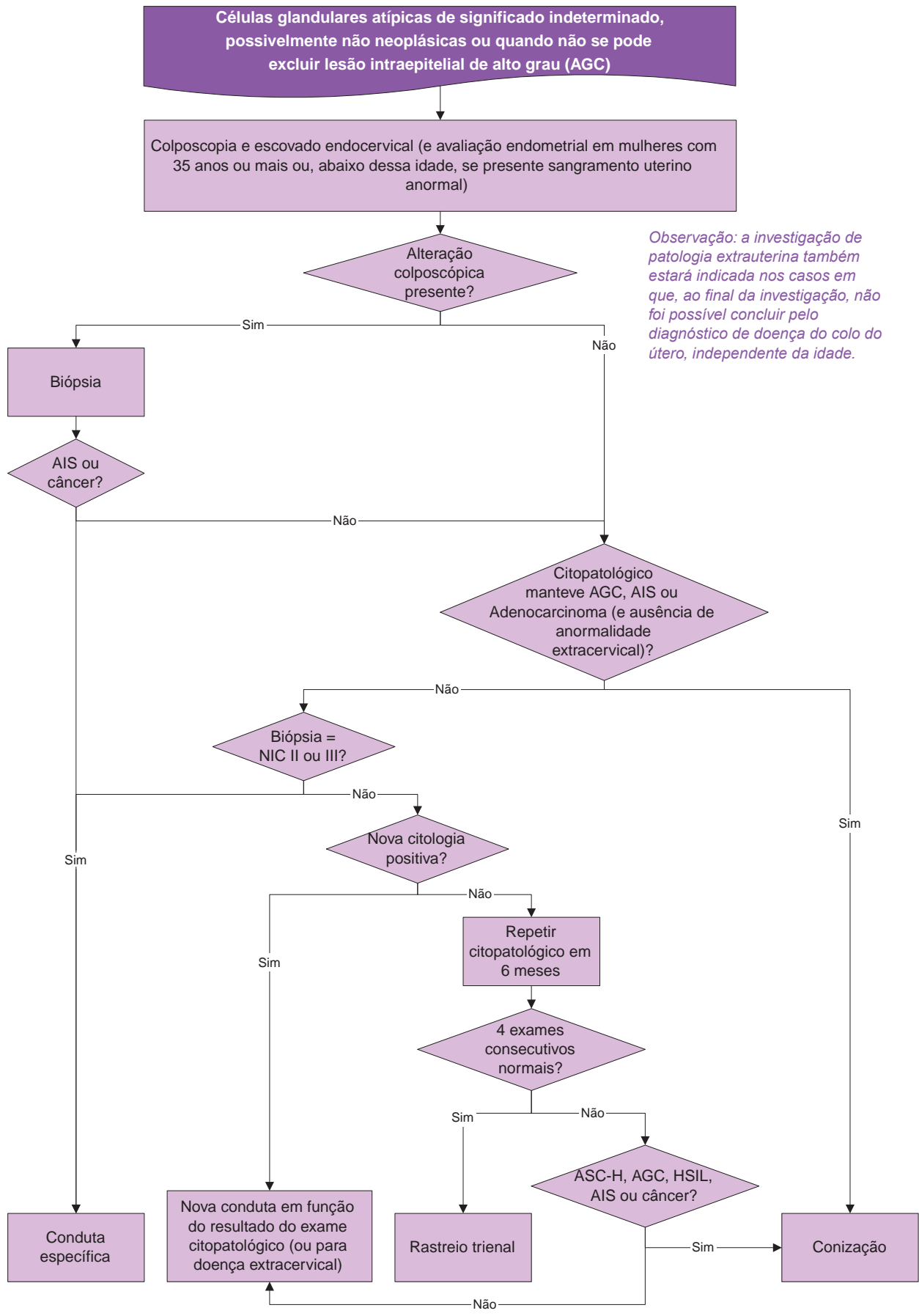


Figura 3 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de AGC



Situações especiais

Mulheres até 20 anos, pós-menopausa e imunossuprimidas

Mulheres até 20 anos⁴ e imunossuprimidas devem ser investigadas da mesma forma que as demais.

Gestantes

Devem ser investigadas da mesma maneira, exceto pelo estudo endometrial, que não é factível (D). A biópsia do 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).

⁴Apesar de essa faixa etária não ser prioridade no rastreio do câncer do colo do útero, as recomendações que seguem visam a orientar os profissionais quanto a como proceder na situação em que recebem mulheres com tal diagnóstico citológico.

Referências

- Adhya AK et al. 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.
- Arbyn M et al. Cytological screening for cervical cancer in the province of Limburg, Belgium. *Eur J Cancer Prev*. 2011; 20(1):18-24.
- Brasil. 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).
- Campaner AB et al. Células glandulares atípicas em esfregaços cervicovaginais: significância e aspectos atuais. *J. Bras. Patol. Med. Lab*. 2007; 43(1): 37-43.
- Cullimore J. The management of atypical intraepithelial glandular lesions. In: Prendiville W, Ritter J, Tatti S, Twigg L. *Colposcopy: Management Options*. Philadelphia: Saunders, 2003, p. 165-170.
- Derchain SF et al. 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.
- Dunton CJ. Management of atypical glandular cells and adenocarcinoma in situ. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008; 35(4): 623-32.
- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). 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.
- 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.
- Kumar N et al. Diverse glandular pathologies coexist with high-grade squamous intraepithelial lesion in cyto-histological review of atypical glandular cells on Thin Prep specimens. *Cytopathology*. 2009; 20(6): 351-8.
- Maksem JA. Endocervical curetting vs. endocervical brushing as case finding methods. *Diagn Cytopathol*. 2006 May;34(5):313-6.
- Rabelo-Santos SH et al. 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.
- Scheiden R et al. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: incidence and follow-up. *BMC Cancer*. 2004; 4: 37.
- 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.
- Solomon D et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287(16): 2114-9.
- Wang QX, Wang SZ, Liu J. Clinical significance on atypical cervical glandular cytology *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009; 89(39): 2779-82.
- Zhao C et al. 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.





Capítulo 5 – Atipias de origem indefinida

Células atípicas de origem indefinida, possivelmente não neoplásicas

e

Células atípicas de origem indefinida, quando não se pode excluir lesão de alto grau

A categoria “origem indefinida” foi introduzida na nomenclatura brasileira de laudos cervicais destinada àquelas situações em que não se pode estabelecer com clareza a origem da célula atípica. Essa categoria tem baixa prevalência: segundo dados do SISCOLO (BRASIL/MS/SISCOLO, 2010), foram registrados em 0,5% entre os exames alterados e em 0,015% entre 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 como objetivos investigar a importância dessa categoria diagnóstica e colaborar com a divulgação dessa nomenclatura. Nesse 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 quatro continham artefatos técnicos). Dos sete casos que restaram, a análise histológica de espécimes obtidos mostrou quatro casos com lesões glandulares, um caso com alteração escamosa e um com alterações dos dois tipos celulares. A conclusão do estudo foi de 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 da *Nomenclatura Brasileira para Laudos Colpocitológicos* (PINTO, 2006).

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 três 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). Para o caso de o novo exame citopatológico manter indefinição quanto à origem, reiniciar a investigação em três meses, incluindo a busca de patologia endometrial ou extrauterina (B).

Quando, na investigação, for detectada 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.

Situações especiais

Mulheres até 20 anos, gestantes e imunossuprimidas

A conduta em mulheres imunossuprimidas ou até 20 anos⁵ com citologia de células atípicas de origem indefinida não é diferente das demais.

As gestantes devem ser investigadas da mesma maneira, exceto pelo estudo endometrial, que não é factível (D). A biópsia do 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).

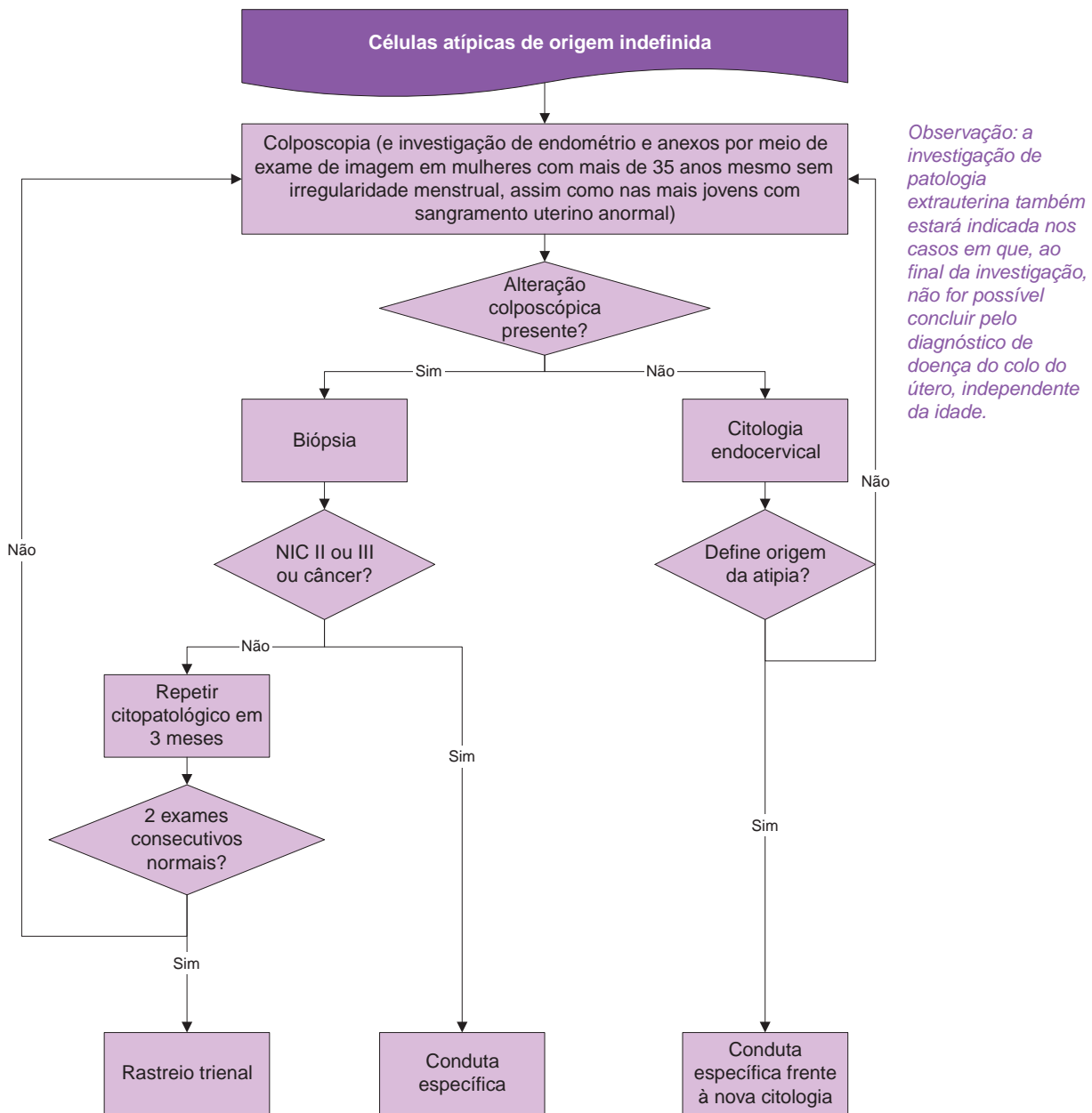


Figura 4 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de células atípicas de origem indefinida

⁵Apesar de essa faixa etária não ser prioridade no rastreamento do câncer do colo do útero, as recomendações que seguem visam a orientar os profissionais quanto a como proceder na situação em que recebem mulheres com tal diagnóstico citológico.

Referências

Brasil. 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).

Pinto AP et al. 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.







Capítulo 6 – Lesão intraepitelial de baixo grau

A prevalência de LSIL⁶ foi de 0,8% entre 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-US (BRASIL/MS/SISCOLO, 2010).

A reprodutibilidade interobservadores do diagnóstico citopatológico de LSIL é considerada moderada ($kappa$ 0,46 IC 95%: 0,44-0,48) (STOLER; SCHIFFMAN, 2001), o que pode justificar a existência de lesões mais graves entre pacientes com esse 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% (CUZICK et al, 2008), o que aponta para a possibilidade de subdiagnóstico no exame citopatológico. A maioria dessas alterações citológicas regride espontaneamente, na medida em que espelha a manifestação morfológica da infecção aguda e transitória pelo HPV (IARC, 2007).

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 (Canada. Health Canada, 1998; France. ANAES, 2002; United Kingdom. NHS Cancer Screening Programmes, 2004; Australian Government/National Health and Medical Research Council, 2005; Wright, 2007; New Zealand. Ministry of Health/National Screening Unit, 2008).

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 nessa situação (ASCUS-LSIL Triage Study – ALTS Group, 2003). 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 anos (IARC, 2007). A compreensão da história natural da infecção pelo HPV embasa o adiamento da investigação, evitando o sobrediagnóstico ou sobretratamento induzido pela abordagem de lesões que tendem à regressão espontânea. Os estudos que buscam estabelecer o risco de progressão e a probabilidade de regressão de atipias citológicas sofrem com 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 regridem a exames normais após 24 meses; mas, mais importante, apenas 0,2% das mulheres com esse diagnóstico citológico evoluem para o carcinoma invasor (MELNIKOW et al, 1998).

O comportamento benigno desse grau de alteração, associado ao risco de ocorrência de efeitos adversos psíquicos (ROGSTAD, 2002) e físicos, como hemorragia, infecção e desfechos obstétricos significativos (ARBYN et al, 2008), 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 colposcópico (ELIT et al, 2011).

⁶Do inglês *Low-grade intraepithelial neoplasia*. Também é utilizada a sigla LIEBG.



A aplicação do teste de DNA-HPV, recomendada em outros países em algumas situações relacionadas a esse diagnóstico citopatológico (GUIDO et al, 2003), não tem se mostrado de utilidade significativa, uma vez que, na maioria dos casos, são encontrados HPV oncogênico, não influenciando o manejo clínico (SCHIFFMAN; ADRIANZA, 2000).

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 dessa 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 mantidas em seguimento 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 nessa situação (B). Após dois 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 continuar em seguimento citológico até que os exames retornem à normalidade (A). Caso, nesse seguimento, seja obtido um diagnóstico mais relevante (ASC-H, HSIL, AGC ou câncer), a conduta deverá ser definida em função desse novo resultado (A).

Frente ao diagnóstico histológico de NIC I, recomenda-se o seguimento citológico semestral ou anual (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 5.

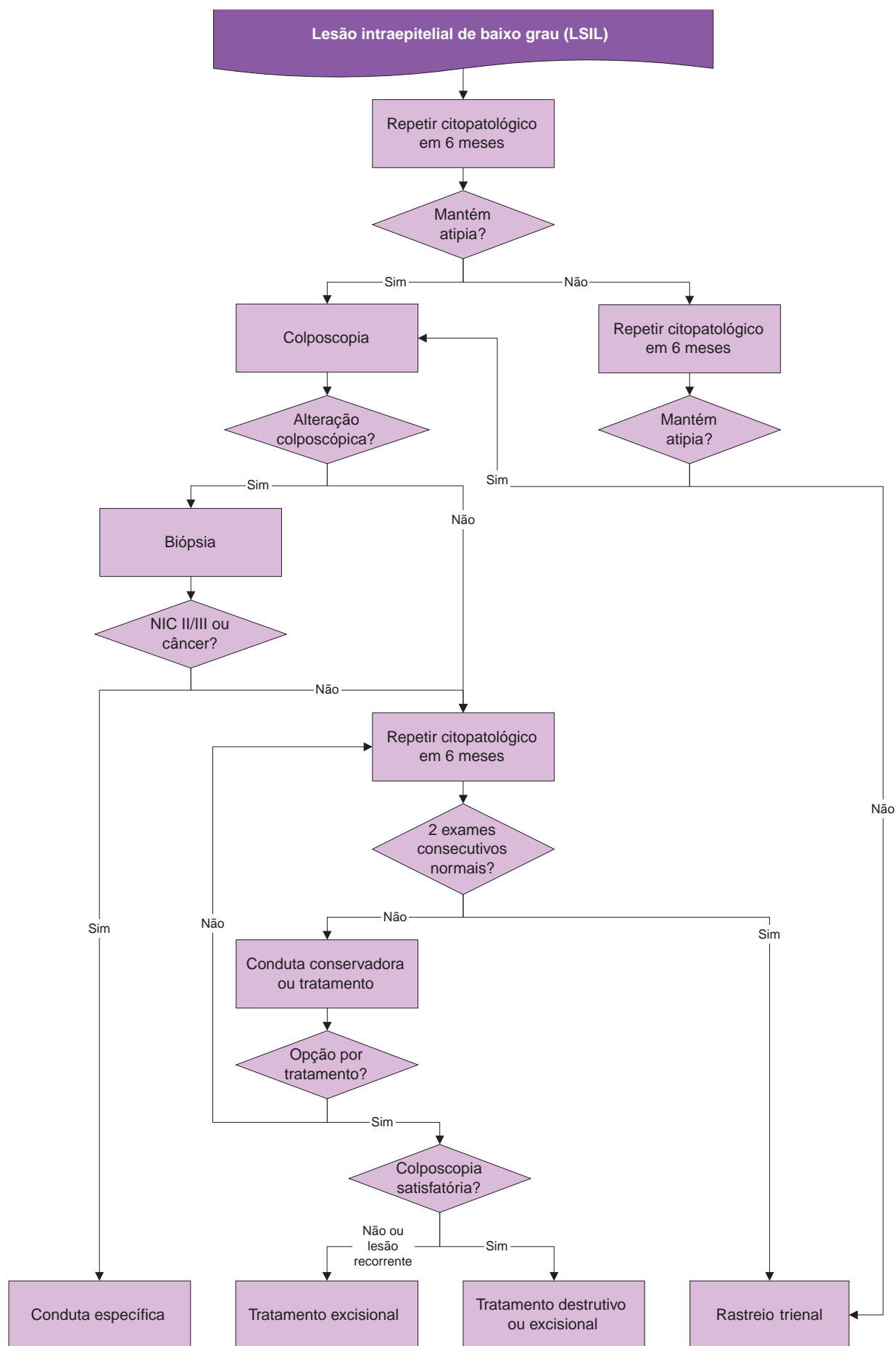


Figura 5 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de LSIL



Situações especiais

Mulheres até 20 anos

Nessa 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 conservadora (MOSCICKI et al, 2004; WRIGHT et al, 2007). Nesse grupo de pacientes, foi observada regressão de LSIL em 60% dos casos em um período de 12 meses e de até 90% em três anos. Tal fato, aliado a possíveis danos decorrentes da investigação e tratamento de lesões intraepiteliais, demonstra que a conduta deve ser expectante e menos invasiva (MOSCICKI et al, 2004).

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 dois anos (BOARDMAN; KENNEDY, 2008). Recomendações internacionais têm sido modificadas no sentido de evitar tratamentos desnecessários (ACOG, 2008; APGAR, 2009).

Apesar de as mulheres até essa idade não fazerem parte da faixa etária prioritária para o rastreamento do câncer do colo do útero, as recomendações a seguir pretendem orientar os profissionais a como lidar com essa situação.

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 desse 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 6.

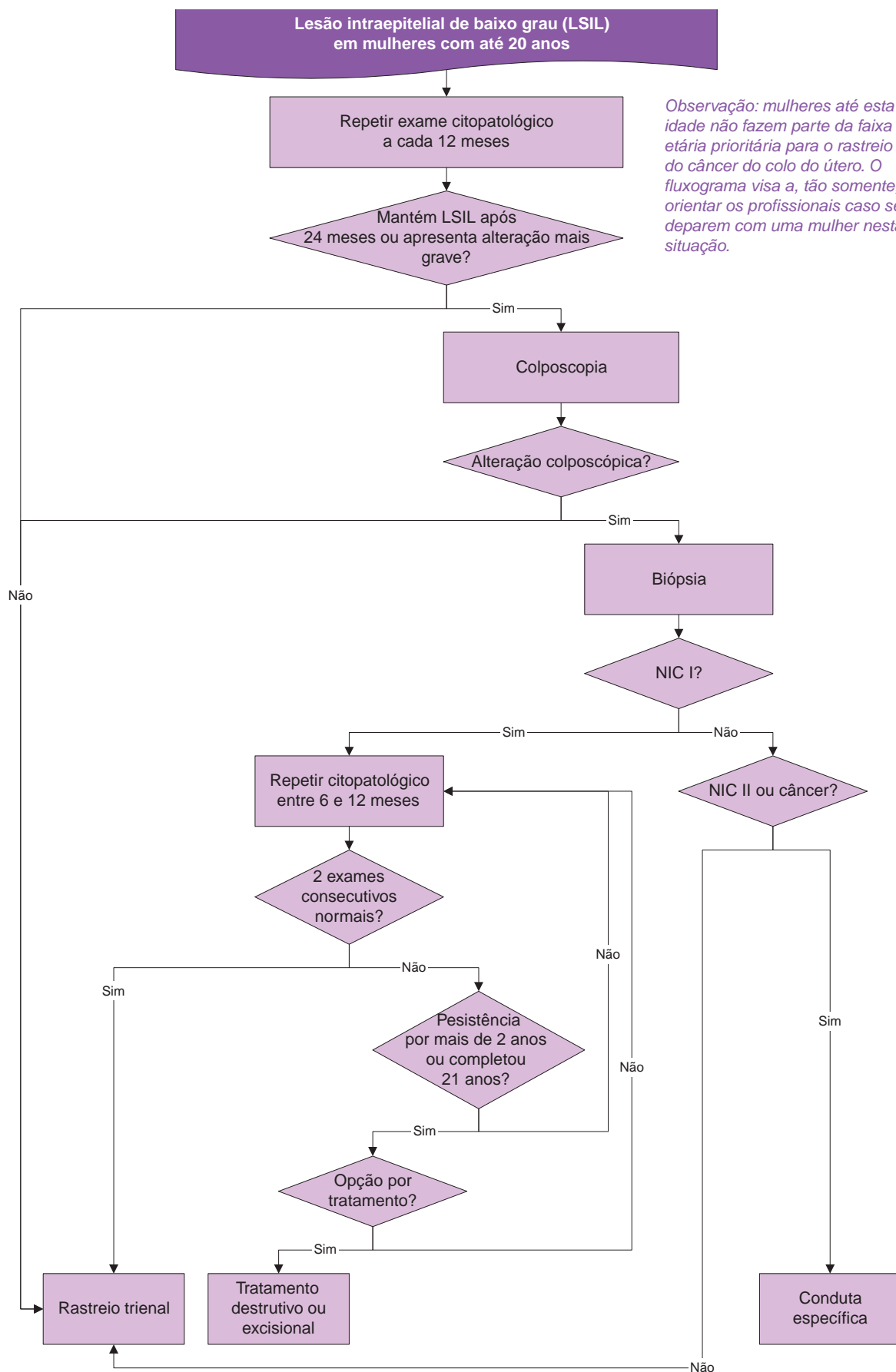


Figura 6 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com até 20 anos com diagnóstico citopatológico de LSIL



Gestantes

As mulheres gestantes com exame citopatológico sugestivo de LSIL deverão ser abordadas como as demais mulheres (A). Mulheres com 30 ou mais semanas de gestação deverão ser encaminhadas para colposcopia somente após três meses do parto (B). Só 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 três 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. Essas alterações citopatológicas incluem halos perinucleares, variações no tamanho do núcleo e multinucleação. A terapia através de estrogênio tópico melhora a qualidade do exame citológico (BOARDMAN; KENNEDY, 2008).

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

Imunossuprimidas

As evidências sugerem que, diante de qualquer anormalidade citológica, mulheres imunossuprimidas devem ser encaminhadas imediatamente para colposcopia (ACOG, 2010).

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 não é completamente visível) (A).

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



Referências

- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin N^o. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol.* 2008;112(6):1419-44.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin N^o. 117: Gynecologic care for women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 2010;116(6):1492-509.
- Apgar B et al. Update on ASCCP consensus Guidelines for Abnormal Cervical Screening Tests and cervical histology. *Am Fam Physician.* 2009; 80(2):147-55.
- Arbyn M et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a1284.
- 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.
- 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).
- 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.
- Brasil. 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).
- Canada. 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 30/10/2010).
- Cuzick J 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.
- Elit L et al. Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized trial in Canada and Brazil. *Cancer.* 2011 Apr 1;117(7):1438-45.
- France. 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).
- Guido R et al. 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.
- International Agency of Research on Cancer IARC 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.
- Melnikow J et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998; 92(4 part 2):727-35.
- Moscicki AB et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364(9446):1678-83.



New Zealand. 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 30/09/2010).

Rogstad KE. The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. *BJOG*. 2002; 109 (4): 364-368.

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

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.

United Kingdom. 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).

Wright TC et al. 2006. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2007: 346-55.



Capítulo 7 – Lesão intraepitelial de alto grau

A prevalência desse diagnóstico citopatológico no Brasil foi de 0,25% de todos os exames realizados e 9,7% de todos os exames alterados (BRASIL/MS/SISCOLO, 2010). Cerca de 70% a 75% das pacientes com laudo citológico de lesão intraepitelial de alto grau (LIAG) apresentam confirmação histopatológica deste grau de doença e 1% a 2% terão diagnóstico histopatológico de carcinoma invasor (LAVERTY et al, 1988; KINNEY et al, 1998; MASSAD; COLLINS; MEYER, 2001). É consenso que as lesões pré-invasivas devem ser tratadas para impedir sua progressão para o carcinoma invasor (McCREDIE et al, 2008). Os métodos excisionais têm a vantagem de excluir a microinvasão e a invasão não suspeitada 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 (PRENDIVILLE, 2003; SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2003).

Na abordagem das mulheres com esse diagnóstico citopatológico, uma estratégia vantajosa, adotada no Brasil desde as recomendações anteriores, é a denominada ver-e-tratar (INCA, 2006). Essa consiste na realização do diagnóstico e do tratamento em uma única visita, realizado em nível ambulatorial, por meio da exérese da 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 aceitabilidade (BERDICHEVSKY; KARMIN; CHUANG, 2004). Além disso, reduz o tempo entre a captação e o tratamento (MONTEIRO et al, 2009), possibilitando menor perda de seguimento, ansiedade, custos e biópsias desnecessárias. A desvantagem desse método é o potencial para tratamentos desnecessários (PRENDIVILLE, 2003), todavia essa 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 III (INCA, 2006).

Entre os métodos excisionais, a EZT pode ser realizada nas seguintes situações (PRENDIVILLE, 2003; SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2003):

- Lesão restrita ao colo do útero.
- Colposcopia satisfatória com JEC 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 (PRENDIVILLE, 2003; SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2003).

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 cm a 2,5 cm de canal endocervical (PRENDIVILLE, 2003).

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, essas alterações se estendem à vagina. Nesses 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 tratamento (PRENDIVILLE, 2003).

Outra situação é a possibilidade de presença de alteração colposcópica sugestiva de invasão. Nesse caso, a realização da biópsia, se confirmada a 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 desse diagnóstico (GAGE et al, 1997).



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 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 essa abordagem não for possível devido a processo inflamatório ou outras contraindicações temporárias, essa deve ser realizada logo após sua correção (A).

Nos casos em que o ver-e-tratar estiver indicado, mas não for possível em ambiente ambulatorial, a biópsia de colo não é recomendada (D) e a paciente deve ser encaminhada para unidade hospitalar para procedimento excisional em centro cirúrgico (A).

Na situação em que a alteração colposcópica se estende à periferia do colo ou para a vagina, deve-se considerar a possibilidade de neoplasia intraepitelial grau I concomitante. Nesse caso, avaliar a necessidade de biópsia para diagnóstico nesses locais (B). Caso confirmada a concomitância de neoplasia intraepitelial de grau I ou a alteração colposcópica for menor, 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 confirmada a presença de NIC II ou NIC III na periferia do colo ou vagina, encaminhar a mulher para unidade hospitalar para avaliação e tratamento (B).

Caso a colposcopia seja satisfatória e sugira lesão de baixo grau ou sugestiva de câncer, uma biópsia deve ser realizada (A). No caso de lesões extensas ou presença de mais de uma área de atipia, mais de uma biópsia ou amostras mais representativas e direcionadas às áreas de alterações mais marcantes devem ser obtidas (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 ou sugestiva de microinvasão, 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 nessa 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 dessas recomendações encontra-se na Figura 7.

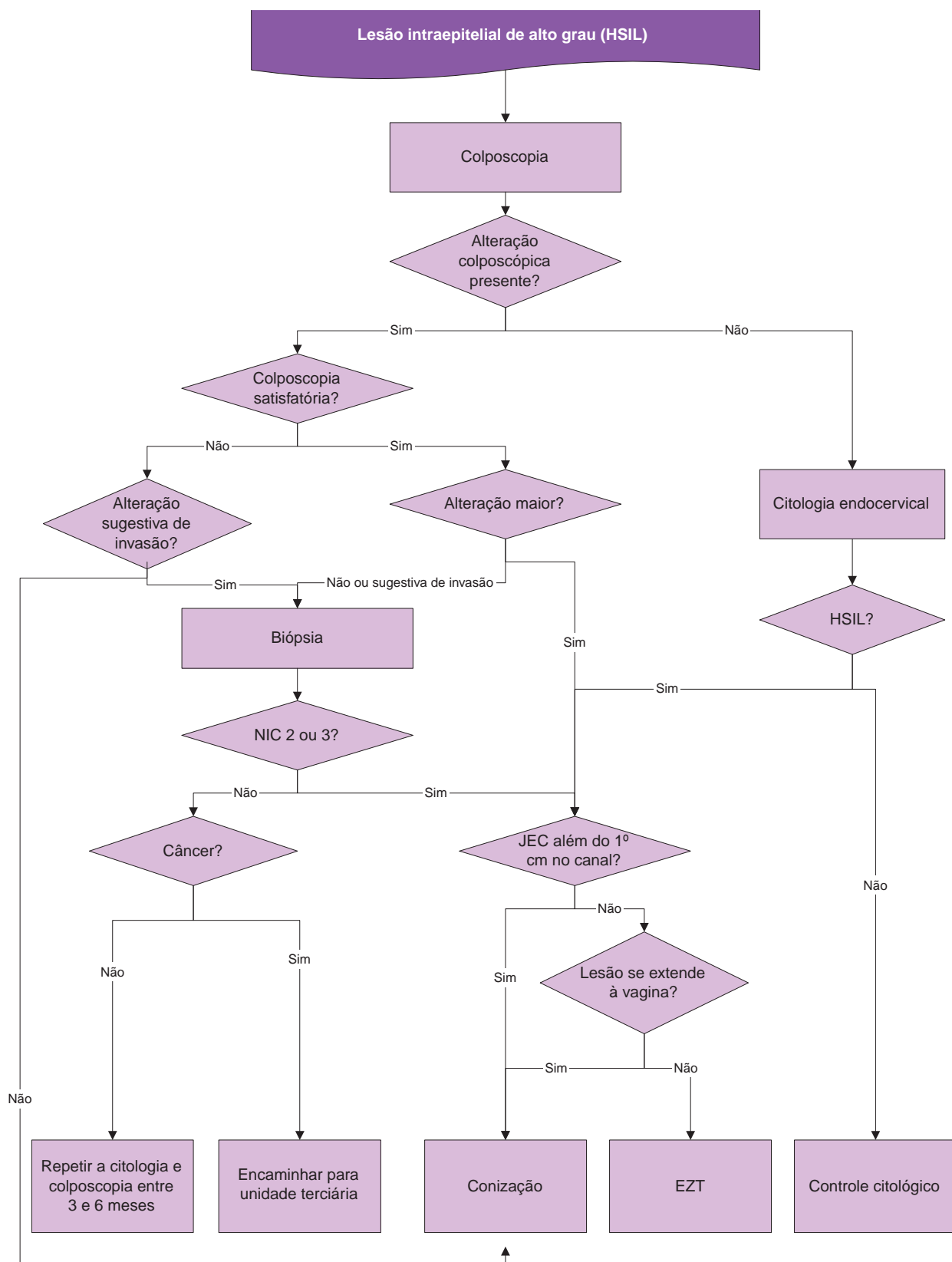


Figura 7 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de HSIL



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 (SOUTTER; SASIENI; PANOSKALTSIS, 2006; KALLIALA et al, 2005; SOUTTER et al, 1997), apontando para a necessidade de seguimento dessas mulheres de forma diferente do rastreamento 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 (KYRGIU et al, 2006; GHAEM-MAGHAMI et al, 2007). 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 dessa ocorrência (PRENDIVILLE, 2003). Apesar de o 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 (KYRGIU et al, 2006; GHAEM-MAGHAMI et al, 2007). 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 (FLANNELLY et al, 2001; United Kingdom. NHS Cancer Screening Programmes, 2004; SARIAN et al, 2004).

No rastreamento de lesões residuais ou recorrentes, podem ser empregados a citologia, a colposcopia ou o teste de DNA-HPV oncogênico (MERGUI et al, 2008). Este teste tem demonstrado maior sensibilidade do que a citologia no rastreamento de lesão residual ou recorrente (CHAN et al, 2009). 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% (KITCHENER et al, 2008). Isso 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 nesse 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 mantida em seguimento 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 se está 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

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 resolve espontaneamente em cerca de dois anos, sendo, portanto, de reduzida significância clínica (MOSCICKI; COX, 2010). Mulheres até esta idade não estão incluídas na faixa etária alvo do rastreamento do câncer do colo do útero, mas é importante orientar os profissionais quanto às condutas adequadas nessa situação para reduzir a probabilidade de malefícios decorrentes de procedimentos diagnósticos e terapêuticos desnecessários.

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 a 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 & Cox (2010) 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 período.

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 geral (KYRGIUO et al, 2006).

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 nessas mulheres (D).

Na ausência de alteração colposcópica ou na ausência de alteração colposcópica maior, o que inclui minucioso exame da vagina, a mulher deverá repetir o exame citopatológico em três a seis meses e uma nova conduta deverá ser adotada em função do novo resultado (B). Após dois exames consecutivos negativos com intervalo de seis meses, a mulher poderá retornar ao rastreio trienal (B).

Na presença de alteração colposcópica maior, deve ser realizada a biópsia (A). Se a biópsia for negativa ou apresentar diagnóstico de menor gravidade, deve-se repetir a citologia 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. 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 dois anos (A). Após este período, na persistência da lesão, poderá ser mantida em seguimento ou tratada de forma excisional ou destrutiva (A). Durante esse período, caso seja constatada ausência de lesão, a mulher deverá ser mantida em seguimento citológico até que apresente dois exames consecutivos negativos com intervalo de seis meses e, a seguir, trienal (B). Uma nova conduta deverá ser definida se houver um novo resultado de exame citopatológico alterado (B).

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

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

Um resumo dessas recomendações encontra-se na Figura 8.

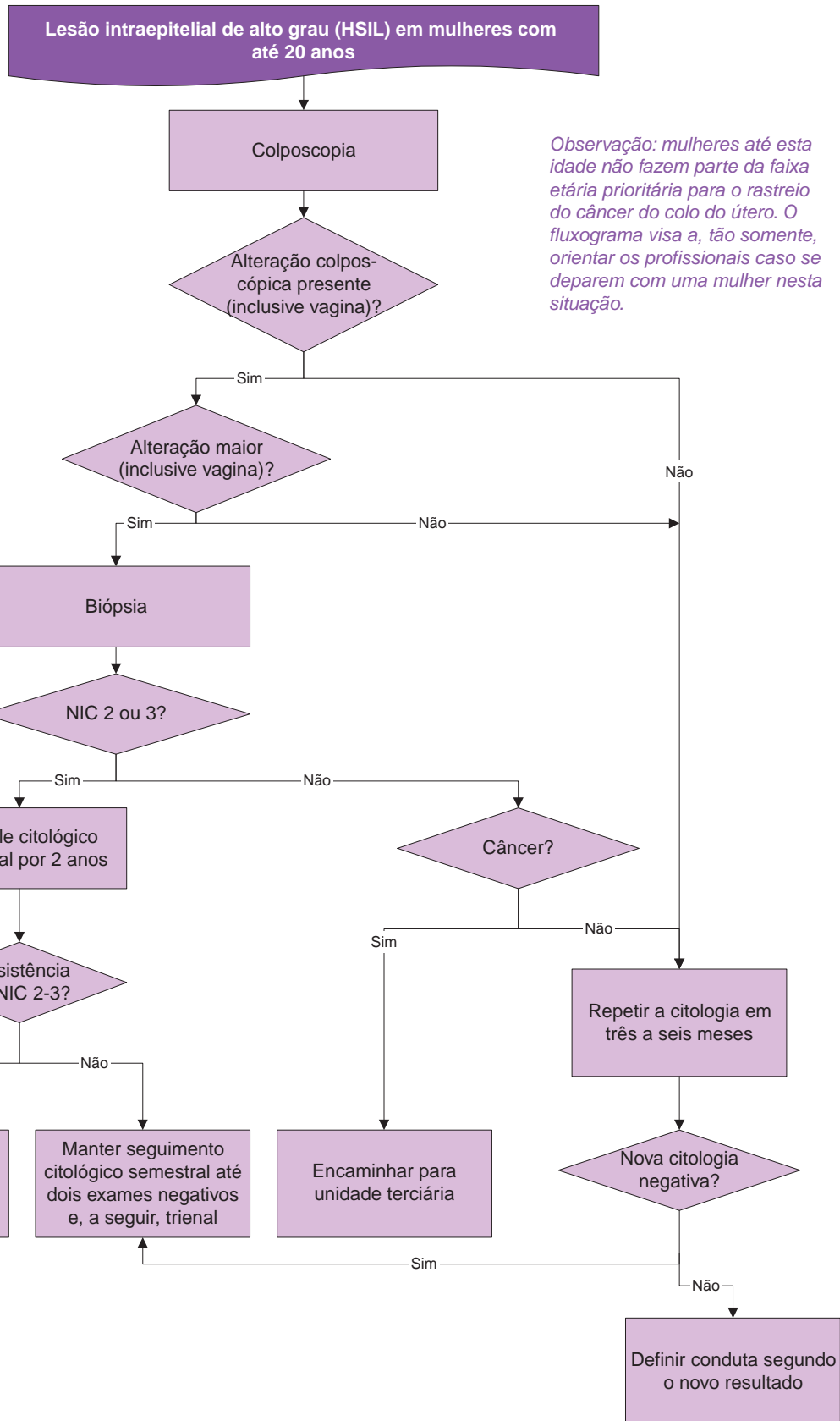


Figura 8 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com até 20 anos com diagnóstico citopatológico de HSIL



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 parto (MURTA et al, 2002). Em um estudo, 70% das 153 mulheres gestantes com NIC III tiveram regressão e nenhuma evoluiu para carcinoma invasor (YOST et al, 1999).

A colposcopia pode ser realizada em qualquer época da gestação, mas costuma apresentar maiores dificuldades a partir do segundo trimestre. A biópsia pode ser realizada com segurança, não havendo risco de eventos adversos sobre a gestação, existindo apenas maior probabilidade de sangramento excessivo (ROBOVA et al, 2005). Na prática, ao ser encaminhada para colposcopia durante a gravidez, muitas mulheres já estarão na segunda metade da gestação, dificultando a avaliação colposcópica. As condições habituais de exame colposcópico costumam ser retomadas 90 dias após o parto.

Os procedimentos excisionais, quando realizados neste período, aumentam risco de abortamento, parto prematuro e, frequentemente, apresentam complicações como sangramento excessivo (PRENDIVILLE, 2003).

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 90 dias após o 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 de novo exame citopatológico e colposcopia em 90 dias após o 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 nesse grupo de mulheres devido à escassez de estrogênios, o que resulta em uma 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 escamocolunar situa-se frequentemente no interior do canal endocervical e não fica visível. O orifício externo torna-se estenótico, dificultando ainda mais a avaliação endocervical (SELLORS & SANKARANARAYANAN, 2003).

Recomendação: a conduta para pacientes na menopausa é a mesma para as demais mulheres (A). Com o intuito de 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* (B).

Imunossuprimidas

Mulheres imunossuprimidas, especialmente as infectadas pelo HIV, têm maior chance de desenvolver lesão intraepitelial cervical e existe maior frequência de recidiva após o tratamento (HEARD et al, 2005).



Fruchter *et al.* (1996) 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 meses.

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 dois anos, e anual após este período (B).



Referências

- 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.
- Brasil. 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).
- Chan BK et al. 2009. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(4):422.e1-9.
- Flannelly G et al. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG.* 2001;108(10):1025-30.
- Fruchter RG et al. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet-Gynecol.* 1996; 87(3): 338-44.
- Gage JC et al. ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) Group. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(2): 264-72.
- Ghaem-Maghami S et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 8:985-93.
- Heard I et al. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 39(4):412-8.
- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). 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.
- Kalliala I et al. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 331:1183-5.
- Kinney WK et al. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol.* 1998; 91(6): 973-6.
- Kitchener HC et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG.* 2008; 115(8):1001-7.
- Kyrgiou M et al. 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.
- Laverty CR et al. The reliability of a cytological prediction of cervical adenocarcinoma in situ. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1988; 28:307-12.
- Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda System. *Gynecol Oncol.* 2001; 82:516-22.
- McCredie MR et al. 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.
- Mergui JL et al. 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.
- Monteiro ACS et al. Effectiveness of see-and-treat for approaching pre-invasive lesions of uterine cervix. *Rev Saúde Pública.* 2009; 43(5):846-50.



Moscicki AB, 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.

Murta EF et al. High-grade cervical squamous intraepithelial lesion during pregnancy. *Tumori*. 2002; 88(3):246-50.

Prendiville W. LLETZ: theoretical rationale, practical aspects, clinical experience, optimizing the technique. In: Prendiville W, Ritter J, Tatti S, Twiggs L. *Colposcopy - Management Options*. London: Saunders, 2003.

Robova H et al. Squamous intraepithelial lesion-microinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005; 26(6):611-4.

Sarian LO et al. 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.

Sellers JW, Sankaranarayanan R. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia by loop electrosurgical excision procedure (LEEP) In Sellers JW, Sankaranarayanan R. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2003.

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.

Soutter WP et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*. 1997; 349:978-80.

United Kingdom. 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).

Yost NP et al. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol*. 1999; 93(3):359-62.



Capítulo 8 – Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermoide invasor

O diagnóstico citopatológico de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermoide 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 alterados (BRASIL/MS/SISCOLO, 2010). 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 microinvasor (MOTA, 2003). É uma lesão definida microscopicamente e subdivide-se em duas categorias ou estádios: IA1 (profundidade de invasão até 3 mm e extensão menor ou igual a 7 mm no epitélio) e IA2 (profundidade de invasão maior do que 3 mm e menor ou igual a 5 mm e extensão menor ou igual a 7 mm no epitélio). Medidas de invasão superiores às definidas para microcarcinoma passam para os estádios a partir de IB. A invasão do espaço linfovascular não está incluída como parte do estadiamento, mas muda a conduta (PECORELLI; ZIGLIANI; ODICINO, 2009).

O diagnóstico do carcinoma microinvasor deve ser confirmado em espécime obtido por EZT ou conização, desde que as margens estejam livres, e o tratamento é definido com base no histopatológico deste espécime. Entretanto, 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 linfovascular (TSENG et al, 2006).

Lee *et al.* 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 mm a 2,5 mm de medida na profundidade no canal endocervical (LEE et al, 2009).

O envolvimento do espaço linfovascular e o comprometimento das margens da peça do cone são importantes fatores prognósticos para recorrência e definem a necessidade de nova conização ou histerectomia (RASPAGLIESI et al, 2005).

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 pode ser uma opção cirúrgica para preservação da fertilidade (CREASMAN et al, 1998).

Não existe consenso sobre periodicidade das avaliações no seguimento pós-tratamento ou quais testes devem ser utilizados. Raspagliesi *et al.* (2005) 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 biópsia em caso de lesão suspeita.



Recomendação: todas as pacientes que apresentem exame citopatológico sugestivo de lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermoide 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 estejam 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, com espécimes representativos da lesão, devem ser realizadas (A). Se o resultado de biópsia comprovar lesão pré-invasiva (NIC II ou III), sugerir carcinoma microinvasor ou não comprovar lesão francamente invasiva, 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, sem comprometimento do espaço linfovascular, a paciente com prole incompleta poderá ser considerada tratada (B). Se esse diagnóstico for obtido em peça de EZT, um cone deverá ser realizado (B). Preferencialmente devem ser utilizadas técnicas de conização a frio (B). Após esse diagnóstico, a paciente deverá ser seguida a cada quatro ou seis meses nos dois primeiros anos e anual nos próximos três a cinco anos, na unidade secundária (B). Realizar biópsia em caso de suspeita de recidiva (A).

A paciente com diagnóstico de carcinoma microinvasor deverá ser encaminhada para unidade terciária em uma das três situações: tenha prole completa; apresente comprometimento do espaço linfovascular; ou margens comprometidas na peça do cone ou com estadiamento IA2 (B).

Caso o resultado do exame de um espécime resultante de EZT ou conização 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 epidermoide invasor, ou, ainda, com suspeita clínica de invasão, são apresentadas na Figura 9.

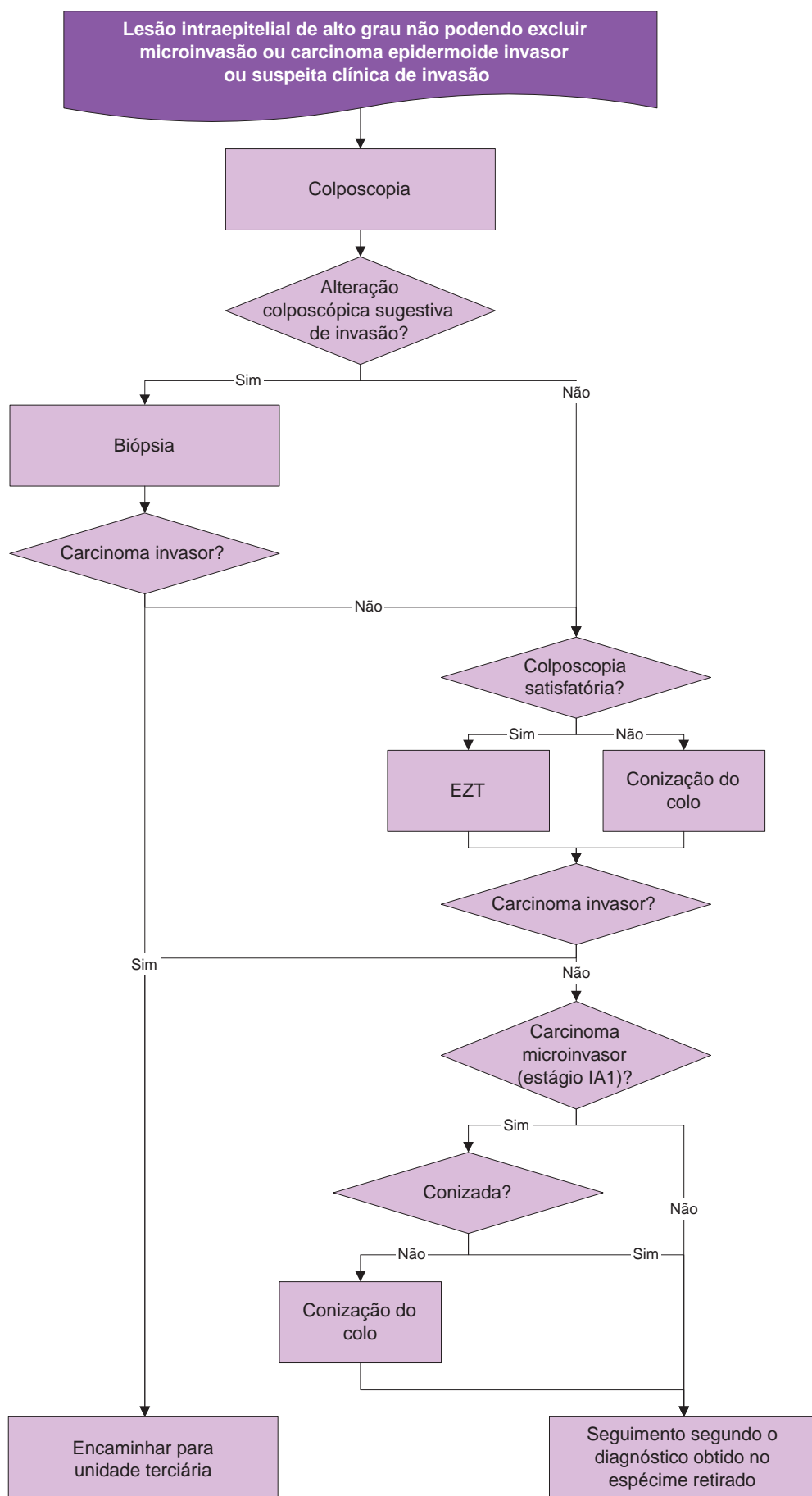


Figura 9 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com lesões de alto grau, não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermoide invasor, ou, ainda, com suspeita clínica de invasão



Situações especiais

Mulheres até 20 anos pós-menopausa e imunossuprimidas

As recomendações para mulheres com até 20 anos⁷, 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).

⁷Apesar de essa faixa etária não ser prioridade no rastreio do câncer do colo do útero, as recomendações que seguem visam a orientar os profissionais quanto a como proceder na situação em que recebem mulheres com tal diagnóstico citológico.



Referências

Brasil. 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).

Creasman WT et al. 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.

Lee SH et al. The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88: 209-15.

Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82:505-9.

Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Obstet.* 2009; 105:107-8.

Raspagliesi F et al. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15:88-93.

Tseng CJ et al. Loop conization for the treatment of microinvasive carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2006; 16:1574-8.





Capítulo 9 – Adenocarcinoma *in situ* e invasor

A prevalência do diagnóstico citopatológico de AIS ou adenocarcinoma 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 2009 (BRASIL/MS/SISCOLO, 2010). Todavia 50% dos casos de AIS podem coexistir com lesões escamosas pré-invasivas ou carcinoma invasivo (DENEHY; GREGORI; BREEN, 1997; SALAMI; PURI; BRISTOW, 2009), o que pode dificultar o diagnóstico, já que os fatores de risco para AIS são semelhantes àqueles para as doenças pré-invasivas escamosas (URSIN, 1996).

Cerca de 48% a 69% das mulheres com laudo citopatológico sugestivo de AIS apresentam confirmação da lesão no exame de histopatologia e, dessas, 38% apresentam laudo de invasão (LEE; MANNA; ST JOHN, 1995; VAN ASPERT-VAN ERP; SMEDTS; VODIJS, 2004).

Em cerca de 5% a 15% dos casos de AIS, as lesões são multifocais (KRIVAK et al, 2001). Ademais, as lesões podem não ser contíguas, implicando no fato de que, mesmo se as margens forem negativas em espécimes obtidos por conização, não há garantia de que a lesão tenha sido totalmente extirpada (EL-GHOBASHY et al, 2005). Conseqüentemente, a recidiva da doença é identificada em, aproximadamente, 15% a 19% das pacientes submetidas à conização com margens livres e atinge 50% a 65% dos casos, quando as margens estão comprometidas (SOUTTER et al, 2001; COSTA et al, 2007). Uma metanálise que reuniu estudos os quais 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%, respectivamente (SALAMI; PURI; BRISTOW, 2009).

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 (WIDRICH et al, 1996; ANDERSEN; NIELSEN, 2002; SALAMI; PURI; BRISTOW, 2009). 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 livres (SALAMI; PURI; BRISTOW, 2009).

Recomendações: pacientes com exame citopatológico sugestivo de AIS ou adenocarcinoma invasor devem ser encaminhadas para colposcopia na atenção secundária (A). Essas pacientes terão indicação de conização exceto se, à colposcopia, for observada alteração sugestiva de invasão. Nessa situação, a biópsia deve ser realizada (A). Caso o diagnóstico histopatológico confirme essa 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 anatomopatológico) 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 seis meses (B) e, após dois anos com exames semestrais normais, a paciente deve retornar ao rastreamento 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 10.

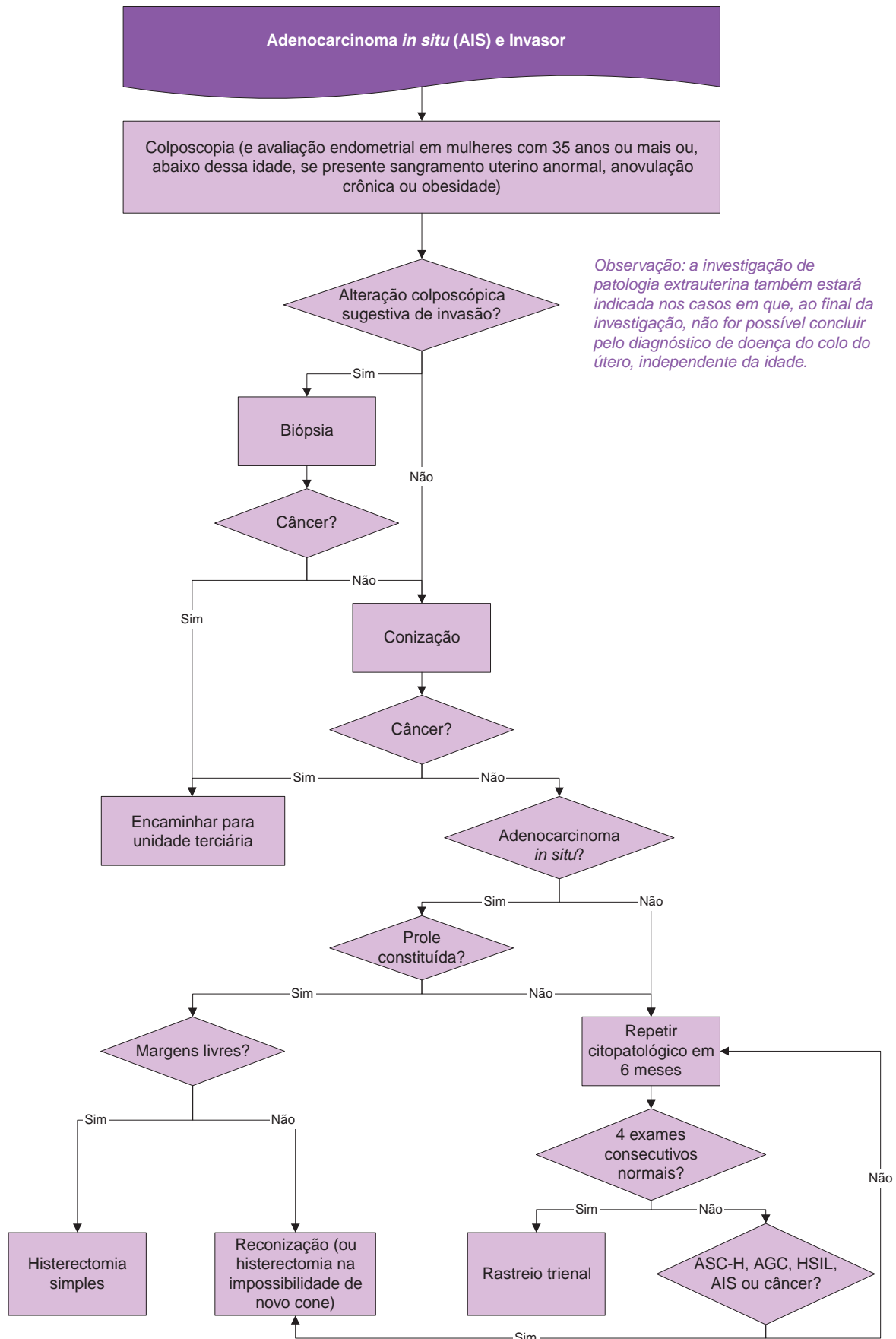


Figura 10 – Fluxograma de recomendações de condutas para mulheres com diagnóstico citopatológico de AIS/invasor



Situações especiais

Mulheres até 20 anos, pós-menopausa e imunossuprimidas

Mulheres até 20 anos⁸, 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 do 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).

⁸Apesar de essa faixa etária não ser prioridade no rastreamento do câncer do colo do útero, as recomendações que seguem visam a orientar os profissionais quanto a como proceder na situação em que recebem mulheres com tal diagnóstico citológico.



Referências

- Andersen ES, Nielsen K. Adenocarcinoma in situ of the cervix: a prospective study of conization as definitive treatment. *Gynecol Oncol.* 2002; 86:365-9.
- Brasil. 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).
- Costa S et al. 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.
- Denehy TR, Gregori CA, Breen JL. Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol.* 1997; 90, 1-6.
- El-Ghobashy AA et al. The pathology and management of endocervical glandular neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15:583-592.
- Krivak TC et al. Cervical adenocarcinoma in situ: a systematic review of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease. *Obstet Gynecol Surv.* 2001; 56:567-75.
- Lee KR, Manna EA, St John T. Atypical endocervical glandular cells: accuracy of cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol.* 1995; 13:202-8.
- 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.
- Soutter WP et al. Is conservative treatment of adenocarcinoma in situ of the cervix safe? *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108 (11):1184-1189.
- Ursin G et al. 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.
- 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.
- Widrich T et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol.* 1996; 61:304-8.



Glossário

Biópsia	Retirada de um ou mais fragmentos de área alterada do colo do útero no exame clínico ou na colposcopia, para exame histopatológico ⁹ .
Cochrane Library	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 escamocolunar estiver localizada a mais de 1 cm no canal endocervical ou quando a zona de transformação não é completamente vista) ¹⁰ .
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 escamocolunar estiver localizada até 1 cm no canal endocervical ¹¹ .
Junção Escamocolunar	Limite entre os epitélios escamoso e glandular no colo do útero.
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 <i>in situ</i> .

⁹Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/noticia/detalhar/576;jsessionid=1ED548A4BCC16589825EBDF8189BAA11>, acessado em 01 de outubro de 2010).

¹⁰Idem.

¹¹Idem.



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). 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.

PARTE III – ANEXOS





Anexo 1 – Nomenclatura colposcópica internacional¹²

1. Achados colposcópicos normais:

- Epitélio escamoso original
- Epitélio colunar
- Zona de transformação

2. Achados colposcópicos anormais:

- Epitélio aceto-branco plano
- Epitélio aceto-branco denso¹³
- Mosaico fino
- Mosaico grosseiro
- Pontilhado fino
- Pontilhado grosseiro
- Iodo parcialmente positivo
- Iodo negativo
- Vasos atípicos

3. Alterações colposcópicas sugestivas de câncer invasivo

4. Colposcopia insatisfatória

- Junção escamocolunar não visível
- Inflamação severa
- Atrofia severa
- Trauma
- Cérvix não visível

5. Miscelânea

- Condiloma
- Queratose

¹²ABPTGIC, s.d. Laudo Colposcópico. Disponível em <http://colposcopy.org.br/laudo.php> (acessado em 15/11/2010).

¹³São consideradas alterações maiores.



- Erosão
- Inflamação
- Atrofia
- Decidua
- Pólipo

Características específicas

Características colposcópicas sugestivas de alterações metaplásicas:

1. Superfície lisa com vasos finos, de calibre uniforme.
2. Alterações aceto-brancas leves.
3. Área iodonegativa ou parcialmente positiva com solução de Lugol.

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

1. Superfície lisa com borda externa irregular.
2. Alteração aceto-branca leve, que aparece lentamente e desaparece rapidamente.
3. Área iodonegativa, frequentemente com parcial captação de iodo.
4. Pontilhado fino e mosaico fino regular.

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

1. Superfície lisa com borda externa bem marcada.
2. Alteração aceto-branca densa, que aparece rapidamente e desaparece lentamente, podendo apresentar um branco nacarado que lembra o de ostra.
3. Área iodonegativa (coloração amarelo-mostarda) em epitélio densamente aceto-branco.
4. Pontilhado grosseiro e mosaico de campos largos e irregulares e de tamanhos diferentes.
5. Aceto-branqueamento denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular.

Características colposcópicas sugestivas de câncer invasivo:

1. Superfície irregular, erosão, ou ulceração.
2. Aceto-branqueamento denso.
3. Pontilhado grosseiro e irregular e mosaico grosseiro de campos largos desiguais.
4. Vasos atípicos.



Anexo 2 – Equipe de Elaboração

Comitê gestor

Pelo INCA:

Ana Maria Ramalho Ortigão Farias
Olímpio Ferreira de Almeida Neto

Pela Febrasgo:

Etelvino S. Trindade
Nilma Antas Neves

Pela Fiocruz:

Fábio Russomano

Grupo técnico da DARAO/INCA:

Flavia de Miranda Corrêa
Itamar Bento Claro
Lissandra Andion de Oliveira
Marcos André Felix da Silva
Maria Beatriz Kneipp Dias

Pela ABPTGIC:

Paula Maldonado

Equipes de revisão técnica*

Rastreamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero

Luiz Carlos Zeferino (SP)
Joana Fróes Bragança Bastos (SP)
José Antonio Marques (SP)
Marcia Cardial (SP)
Maricy Tacla (SP)
Neila Góis Speck (SP)

Resultado normal, alterações benignas e queixas ginecológicas

Rita Maria Zanine (PR)
Ane Katherine Gonçalves (RN)
Dulcimary Dias Bittencourt (PR)
José Eleutério Jr. (CE)

Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas

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

* O primeiro nome listado é o do líder da equipe e os demais membros aparecem em ordem alfabética.



Células atípicas de origem indefinida, possivelmente não neoplásicas

Células atípicas de origem indefinida, quando não se pode excluir lesão de alto grau

Yara Furtado (RJ)

Gutemberg Almeida (RJ)

Isabel do Val (RJ)

Jupira Mesquita (SP)

Maria José de Camargo (RJ)

Células glandulares atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas

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

Adenocarcinoma *in situ*/invasor

Walquíria Quida Salles Pereira Primo (DF)

Adalberto Xavier Ferro Filho (DF)

Etelvino Trindade (DF)

Paulo Sergio Vieira Naud (RS)

Lesão intraepitelial de baixo grau

Filomena Aste Silveira (RJ)

Garibalde Mortoza (MG)

Edson Natal Fedrizzi (SC)

Flavia de Miranda Corrêa (RJ)

Iracema Fonseca (MG)

Sonia Cristina Vidigal Borges (MG)

Lesão intraepitelial de alto grau

Newton Sérgio de Carvalho (PR)

Adriana Bittencourt Campaner (SP)

José Focchi (SP)

Manoel Afonso Guimarães Gonçalves (RS)

Rosane Ribeiro Figueiredo Alves (GO)

Lesão de alto grau não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermoide invasor

Yara Furtado (RJ)

Fábio Russomano (RJ)



Anexo 3 – Conflitos de interesse

Foram declaradas as seguintes possíveis fontes de conflitos de interesse por parte dos participantes nos últimos cinco anos:

Tiveram vínculos institucionais passados e em perspectiva futura com indústria voltada para produtos de saúde:

Edison Natal Fedrizzi (SC)

Manoel Afonso Guimarães Gonçalves (RS)

Receberam valores como parte de projetos de pesquisa ou a título de patrocínio, consultoria ou assessoria por parte da indústria voltada para produtos de saúde:

Edson Natal Fedrizzi (SC)

José Focchi (SP)

Manoel Afonso Guimarães Gonçalves (RS)

Newton Sérgio de Carvalho (PR)

Paulo Naud (RS)

Receberam prêmios, presentes, brindes de valor relevante ou custeio de viagens a congressos e outras atividades científicas ou de lazer por parte da indústria voltada para produtos de saúde:

Adriana Bittencourt Campaner (SP)

Dulcimary Dias Bittencourt (PR)

Edson Natal Fedrizzi (SC)

Garibalde Mortoza Junior (MG)

Gutemberg Almeida (RJ)

Isabel do Val (RJ)

José Focchi (SP)

Luiz Carlos Zeferino (SP)

Maricy Tacla (SP)

Newton Sérgio de Carvalho (PR)

Nilma Antas Neves (BA)

Paulo Naud (RJ)

Sonia Cristina Vidigal Borges (MG)



Participaram de empresas voltadas para produtos de saúde ou detenção de patentes de testes diagnósticos ou outros medicamentos ou procedimentos diagnósticos ou terapêuticos:

José Focchi (SP)

Proferiram palestras em eventos científicos ou afins ou demais atividades patrocinadas pela indústria voltada para produtos de saúde com recebimento de recursos:

Adriana Bittencourt Campaner (SP)

Edson Natal Fedrizzi (SC)

Garibalde Mortoza Junior (MG)

Isabel do Val (RJ)

José Focchi (SP)

Luiz Carlos Zeferino (BA)

Maricy Tacla (SP)

Neila Góis Speck (SP)

Newton Sérgio de Carvalho (PR)

Nilma Antas Neves (BA)

Sonia Cristina Vidigal Borges (MG)

Esse livro foi impresso em offset,
papel couché mate, 120g, 1/1.
Fonte: Minion, corpo 11
Rio de Janeiro, 2011.



Um cuidado que vale para toda vida.



Ministério da
Saúde

