

JOSÉ EDUARDO GAUZA

**A REPRESENTATIVIDADE DA JUNÇÃO ESCAMOCOLUNAR EM ESFREGAÇOS
COLPOCITOLÓGICOS ONCOLÓGICOS**

JOINVILLE-SC

2009

JOSÉ EDUARDO GAUZA

**A REPRESENTATIVIDADE DA JUNÇÃO ESCAMOCOLUNAR EM ESFREGAÇOS
COLPOCITOLÓGICOS ONCOLÓGICOS**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito final para obtenção de título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, na Universidade da Região de Joinville. Orientador: Prof. Dr. Carlos José Serapião.

JOINVILLE-SC

2009

Termo de Aprovação

A Representatividade da Junção Escamocolunar em Esfregaços

Colpocitológicos Oncológicos

por

José Eduardo Gauza

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde, e aprovada em sua forma final no Programa de Mestrado em Saúde e Meio Ambiente.

Prof. Dr. Carlos José Serapião
Orientador (UNIVILLE)

Profa. Dra. Cladir Terezinha Zanotelli
Coordenadora do Programa de Mestrado em Saúde e Meio Ambiente (UNIVILLE)

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Carlos José Serapião
Orientador (UNIVILLE)

Prof. Dra. Silvana Maria Quintana
(USP – Ribeirão Preto- SP)

Prof. Dr. Jean Carl Silva
(UNIVILLE)

Joinville, de de 2009.

*“Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não for
a mágica presença das estrelas!”*

*DAS UTOPIAS
(Mário Quintana)*

Dedico este trabalho a quem, de direito, merece meu amor:

*À minha esposa **Josiane**, pelo incentivo, luta e encorajamento, mesmo quando não avistava luz ao fim do túnel e tudo estava contra mim;*

*Aos meus filhos queridos **Mateus** e **Amanda**, em cujo início de vida souberam suportar as várias ausências em prol da ciência médica;*

*À minha mãe **Eruina**, que soube batalhar, lutar com ímpeto e garra até nossos dias para ver seu filho trilhar pelo caminho da ética e moral;*

*Ao velho meu pai **Omar**, que, certamente, onde estiver agora, com orgulho e lágrimas nos olhos, nunca saiu do meu coração;*

*Aos meus irmãos **Ana**, **Olga** e **Omar**, por fazerem parte desta família que só me engrandece espiritual e emocionalmente a cada dia.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Doutor Carlos José Serapião e à Profa. Maria Serapião, além de grandes amigos, orientadores e incentivadores deste trabalho, por nunca deixaram de acreditar.

À Prof. Leonora Zozula B. Pope por sua dedicação e revisão deste trabalho.

Ao Doutor Uriel Zanon pela sua experiência, amizade e ensinamentos.

À Prof. Creusa Dal Bó pela ajuda e coordenação estatística.

Ao Prof. Edison Natal Fedrizzi, grande amigo e colega, pela ajuda na elaboração deste estudo.

À colega e patologista Ana Paula Martins Sebastião pelo desenvolvimento do tema principal.

Ao Prof. Doutor Jean Carl Silva pela amizade, dedicação e ensinamentos.

Ao Prof. Ademir Garcia Reberti pelos conselhos e amizade demonstrados.

A Prof. Doutora Silvana Maria Quintana pelo seu empenho, dedicação que, voluntariamente, aceitou ao convite desta dissertação.

À UNIVILLE, que soube me receber de braços erguidos, amparar e ensinar o que hoje eu sei e, sobretudo, tratou-me com dignidade e respeito.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente da UNIVILLE, especialmente à Profa. Selma Franco pelas orientações, opiniões e experiência na transmissão dos conhecimentos.

Aos estudantes de medicina da UNIVILLE: Dimitri Sauffer Possamai e Michele Salfer pela coleta dos dados.

Aos amigos: Vanderlei Nass, Minéia Fuck e Maria Cláudia Boehm pela elaboração, confecção e acabamento dos dados estatísticos e gráficos.

Ao meu cunhado e amigo Jéferson Luiz de Miranda pela revisão dos dados gráficos.

A Diana Schroeder Grubba e Cristina Rocha Alcântara Semin, pela formatação e correção ortográfica, respectivamente

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para mais esta conquista, meu muito obrigado!

RESUMO

Objetivo: Avaliar a representatividade da junção escamocolunar (presença de células metaplásicas e/ou endocervicais) em esfregaços colpocitológicos oncológicos. Métodos: Estudo descritivo, observacional: corte transversal tendo como fonte de dados os laudos de colpocitologia oncológica expedidos no Serviço de Anatomia Patológica de uma hospital privado de Joinville (SC) a partir de 1.º de janeiro até 31 de dezembro de 2001 e de 2006. A análise se constituiu em comparar a proporção de esfregaços com presença de células metaplásicas e/ou células endocervicais, com diagnóstico citológico de normalidade, indeterminados ou com lesão intraepitelial. Resultados: Houve representatividade (presença de células metaplásicas e/ou endocervicais) em 96% dos laudos emitidos e 4.0% com ausência ($p < 0,001$). Quanto menor a idade da mulher, abaixo de 50 anos, maiores foram as possibilidades de se detectar células metaplásicas e/ou endocervicais ($\chi^2 = 80,603; 18GL; p < 0,001$) bem como, de se encontrar algum tipo de anormalidade citológica, como ASCUS ou neoplasia intraepitelial (Teste exato de Fisher $p < 0,001$) Conclusão: Houve relação direta entre a presença de células metaplásicas e/ou endocervicais e o diagnóstico citológico.

Palavras-chave: Esfregaço Cérvico-vaginal, Amostra adequada, Lesão intra epitelial escamosa, Rastreo diagnóstico.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the representative importance of the transformation zone sampling in normal onchological colpocitologic smears and those with the diagnosis of intra epithelial injury. **Methods:** Description, observational study: side cut, having the findings of onchological colpocitology as a data source provided by the Pathological Anatomy Service of a private hospital in Joinville-SC, since January 1st till December 31st, both in 2001 and 2006. The analysis was done through the comparison of the proportion of smears with metaplastic and/or endocervical cells on them, with a cytological diagnosis of normality, undetermined, or with a intra-epithelial injury. **Results:** There was representativeness (metaplastic and/or endocervical cells presence) in 96% of the issued findings and 4.0% with lack ($p < 0,001$). So youngest was the woman (below the fifties), as biggest were the possibilities to detect metaplastic and/or endocervical cells ($\chi^2 = 80,603; 18GL; p < 0,001$), as well as, of finding any kind of citologic abnormality, as ASCUS or intra epithelial neoplasia (exact Fisher test $p < 0,001$). **Conclusion:** There was a direct relation between the metaplastic and/or endocervical presence and the citologic diagnosis.

Keywords: Cervicovaginal smears, Specimen adequacy, Squamous intraepithelial lesions, Screening.

SUMÁRIO

RESUMO.....	6
ABSTRACT.....	7
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	10
LISTA DE TABELAS	12
LISTA DE ABREVIATURAS.....	13
1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS.....	23
2.1 Objetivos Gerais	24
2.2 Objetivos Específicos	24
2.3 Hipóteses	25
3 REVISÃO DA LITERATURA	26
3.1 O Colo Uterino.....	26
3.1.1 Zona de Transformação	29
3.1.2 Junção Escamocolunar	30
3.2 Endocervice.....	35
3.2.1 George Nicholas Papanicolaou	37
3.3 Classificações	39
3.4. O Sistema Bethesda	41
3.4.1 Identificação da Amostra e da Paciente	43
3.4.2 Informação Clínica Aplicável	44
3.4.3 Interpretação Técnica.....	44
3.4.4 Composição Celular e Amostra da Zona de Transformação.....	45
3.4.5 Definições e Critérios da Amostra Adequada.....	45

3.4.6 Diagnósticos Descritivos	52
3.5 Metaplasia	56
3.6 Displasia	59
3.6.1 Tipos de Displasia	61
3.6.2 Evolução, Seguimento e Tempo de Progressão das Displasias	63
4 MATERIAL E MÉTODOS	65
4.1 Seleção do Material para o Estudo	68
4.2 Tamanho da Amostra	69
4.3 Definição das Variáveis	70
4.3.1 Variáveis Independentes	70
4.3.2 Variáveis Dependentes.....	70
4.4 Procedimento do Estudo	71
4.5 Processamento e Análise Estatística dos Dados	71
4.6 Aspectos Éticos.....	72
5 RESULTADOS.....	73
5.1 Descrição das Variáveis Estudadas	73
6 DISCUSSÃO	84
CONCLUSÕES	95
APÊNDICE.....	96
APÊNDICE 1 - Instrumento de coleta de dados.....	97
ANEXOS	98
ANEXO 1 - Papanicolaou Technique: Approved Guideline (NCCLS document GP 15 –A).....	99
ANEXO 2 - Autorização da Editora Revinter Ltda. para obtenção de imagens.....	102
ANEXO 3 - Sistema Bethesda de 2001 (KURMAN, 1997; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2004).....	103
ANEXO 4 - Papel para solicitação de exame colpocitológico oncológico	107
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Diagrama do encontro das mucosas do colo uterino padrão na altura do orifício cervical externo.....	27
Figura 2: Diagrama evidenciando os dois epitélios do colo uterino.....	28
Figura 3: Diagrama mostrando os diversos tipos de OE em fetos e recém-natos sem patologias.....	29
Figura 4: Mecanismos fisiológicos ocorrendo na cérvix uterina durante a gravidez.....	32
Figura 5: Diagrama representativo do encontro dos epitélios do colo uterino na ectocérvice (eversão) e cura da cervicite por metaplasia escamosa.....	33
Figura 6: Células representativas de NIC 1 (baixo grau) em colo uterino Papanicolao – 250 x.....	49
Figura 7: Células representativas de NIC 2 (alto grau) em colo uterino Papanicolao – 250 x.....	50
Figura 8: Células representativas de ASCUS em colo uterino. Papanicolao – 250 x.....	51
Figura 9: Célula metaplásica. Papanicolao – 400 x.....	57
Figura 10: Célula endocervical. Papanicolao – 400 x.....	57
Quadro 1: Tipos de displasia cervical.....	61
Gráfico 1: Evolução dos ASCUS, durante 2001 e 2006, em esfregaços colpocitológicos oncológicos com e sem representatividade da JEC.....	82
Gráfico 2: Evolução da neoplasia intra-epitelial de baixo grau, durante 2001 e 2006, em esfregaços colpocitológicos oncológicos com e sem representatividade da JEC.....	82
Gráfico 3: Evolução nos diagnósticos da neoplasia intra-epitelial de alto grau, durante 2001 e 2006, em esfregaços colpocitológicos oncológicos com e sem representatividade da JEC.....	82
Gráfico 4: Evolução dos esfregaços atróficos, durante 2001 e 2006, em laudos colpocitológicos oncológicos com e sem representatividade da JEC.....	83
Gráfico 5: Evolução dos esfregaços normais, durante 2001 e 2006, em laudos colpocitológicos oncológicos com e sem representatividade da JEC.....	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Distribuição percentual das mulheres segundo o material originário do local da coleta do esfregaço, laudo descritivo do Laboratório e o resultado do laudo citológico em 9.960 mulheres.....	73
Tabela 2: Distribuição percentual das mulheres segundo o laudo descritivo do Laboratório (presença ou ausência de elementos da junção escamocolunar) por faixa etária. Somatório total dos anos de 2001 e 2006.....	74
Tabela 3: Distribuição percentual das mulheres segundo o laudo descritivo do Laboratório (presença ou ausência de elementos da junção escamocolunar) por faixa etária. Somatório total do ano de 2001.....	74
Tabela 4: Distribuição percentual das mulheres segundo o laudo descritivo do Laboratório (presença ou ausência de elementos da junção escamocolunar) por faixa etária. Total do ano de 2006.....	75
Tabela 5: Distribuição percentual das mulheres segundo o resultado colpocitológico oncológico por faixa etária. Somatório dos anos de 2001 e 2006.	76
Tabela 6: Distribuição percentual das mulheres segundo o resultado colpocitológico oncológico por faixa etária. Total do ano de 2001.....	77
Tabela 7: Distribuição percentual das mulheres segundo o resultado colpocitológico oncológico por faixa etária (em anos de vida). Total do ano de 2006.....	78
Tabela 8: Distribuição percentual das mulheres segundo o resultado colpocitológico oncológico e o laudo do laboratório (presença do componente da junção escamocolunar). Total dos anos de 2001 e 2006.....	79
Tabela 9: Distribuição percentual das mulheres segundo o resultado colpocitológico oncológico e o laudo do laboratório (presença do componente da junção escamocolunar). Total do ano de 2001.....	80
Tabela 10: Distribuição percentual das mulheres segundo o resultado colpocitológico oncológico e o laudo do laboratório (presença do componente da junção escamocolunar). Total do ano de 2006.....	81

Tabela 11: Estudos publicados que permitiram comparar a presença ou não de representatividade da junção escamocolunar (possuir ou não células endocervicais, metaplásicas ou ambas) em esfregaços colpocitológicos oncológicos.....	85
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCCP	- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology
ASCUS	- Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado
AGUS	- Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado
Cols	- Colaboradores
CP	- Colpocitologia Oncológica
CIS	- Carcinoma " in situ"
CAP	- Colégio Americano de Patologistas
DST	- Doenças Sexualmente Transmissíveis
DNA	- Ácido Desoxirribonucléico
EUA	- Estados Unidos da América
HSIL	- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
HPV	- Papiloma vírus Humano
INCA	- Instituto Nacional do Câncer do Brasil
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
JEC	- Junção escamocolunar
LSIL	- Lesão intra epitelial escamosa de baixo grau
NIC	- Neoplasia Intra epitelial Cervical
NIC 1	- Neoplasia Intra epitelial Cervical Leve
NIC 2	- Neoplasia Intra epitelial Cervical Moderada
NIC 3	- Neoplasia intra epitelial Cervical Severa
NS	- Não Significativo
NCI	- Instituto Nacional do Câncer Norte Americano
N:C	- Proporção núcleo citoplasma
OMS	- Organização Mundial de Saúde
OC	- Óstio Cervical
OCI	- Orifício Cervical Interno
OCE	- Orifício Cervical Externo
OPAS	- Organização Panamericana de Saúde
OBS	- Observações
PC	- Computador
S	- Significativo
Screening	- Rastreio Diagnóstico
sp	- espécie
SIL	- Lesão intra epitelial Escamosa
SC	- Estado de Santa Catarina
SBC	- Sociedade Brasileira de Citopatologia
SUS	- Sistema Único de Saúde
TBS	- Sistema Bethesda
UNIVILLE	- Universidade da Região de Joinville-SC

1 INTRODUÇÃO

Entre as neoplasias malignas que acometem o organismo feminino, uma em particular, o câncer do colo uterino, corresponde a cerca de 15%, sendo a segunda mais comum em termos mundiais, dado que preocupa as autoridades em saúde pública (MARTINS; THULER; VALENTE, 2005; THULER, 2008).

Segundo o INCA (2007), estima-se que no Brasil o câncer do colo do útero seja a terceira mais comum neoplasia entre a população feminina, somente superado pelo câncer de pele não melanoma e pelo de mama.

Países como Israel, China, Finlândia, Espanha, Holanda e Suécia detêm os menores índices de incidência desse tipo de neoplasia, decorrência talvez da intensa melhoria nos programas de combate ao câncer realizados nesses países principalmente na faixa etária de 20 a 64 anos de idade (GRIFFITHS *et al.*, 1997).

A estratégia atualmente adotada para a prevenção primária, assim como para a prevenção secundária de seus estádios avançados, é a detecção precoce por meio do exame preventivo de Papanicolaou (INCA, 2008; ZEFERINO, 2008).

Gesto simples, porém eficaz, poderia minimizar a ocorrência de tal neoplasia, mas sabe-se que a incidência se torna maior na faixa etária de 20 a 29 anos e o risco aumenta rapidamente até atingir seu pico geralmente entre os 45 e 49 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; INCA, 2003).

Alguns fatores podem estar associados à omissão, por parte da mulher, ao não realizá-lo, entre os quais: a falta de conhecimento sobre a finalidade do exame

de Papanicolaou, atitudes desfavoráveis ou indiferentes ante o exame e a não realização deste nos últimos três anos (BRENNAN *et al.*, 2001).

Programas de rastreamento do câncer do colo uterino efetuado por meio do esfregaço de Papanicolaou demonstraram diminuição da incidência e da taxa de mortalidade decorrente da doença (MARTINS; THULER; VALENTE, 2005). Não há dúvidas de que a citologia é um ótimo método de rastreamento para lesões precursoras (PINHO; MATTOS, 2002; NETO *et al.*, 2001).

O câncer cérvico uterino não é completamente erradicado em alguns países, observando-se casos novos após dois a três anos de esfregaços sem alterações (BOSCH *et al.*, 1992). Essas falhas são devidas a uma cobertura deficiente da população-alvo, a erro de interpretação na leitura das lâminas ou à coleta inadequada do material (KURMAN, 2002; CARVALHO *et al.*, 2002).

Desde antes da metade do século passado, Papanicolaou e Traut (1943) observaram que podiam ser vistas células cancerosas do colo uterino em esfregaços colhidos da vagina e criaram o método de Papanicolaou, cujo valor na detecção da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e do carcinoma está bem estabelecido. Esse método tem sido aplicado nos programas de rastreamento de populações em países mais desenvolvidos e é aceito também como parte integrante do seguimento de pacientes já tratadas (ASSIS, 1996; LIEU, 1996).

Em países como a Finlândia, por exemplo, reconhecida por apresentar um programa de combate ao câncer do colo uterino mais organizado que se conhece, os resultados só apareceram após dez anos de sua implantação (KIVIAT; KOUTSKY, 1996; DREZETT *et al.*, 1996; CAMPION, 1992). Van der Graaf *et al.* (1988) referem que o teste de Papanicolaou não deve ser tratado como uma técnica

diagnóstica do câncer cérvico uterino, mas um excelente método seletivo de rastreamento dessa neoplasia, assim como suas lesões precursoras.

Segundo Thuler *et al.* (2007), o exame de Papanicolaou depende de uma seqüência de eventos que vão desde o conhecimento da mulher em relação ao “exame preventivo” até a adequada abordagem das lesões eventualmente identificadas.

Todas as etapas envolvidas no exame, como coleta dos espécimes citológicos, transporte e processamento das lâminas, identificação de lesões e, finalmente, entrega dos resultados, tratamento e seguimento das mulheres com alterações, devem acontecer numa cadeia sincronizada e com a máxima qualidade. Qualquer falha em uma dessas fases pode comprometer o impacto do rastreamento da saúde da população alvo (HIRSCH *et al.*, 1999; THULER *et al.*, 2007).

Como método diagnóstico, a citologia oncológica para prevenção do câncer do colo uterino tem uma importância muito grande, porém enfrenta alguns problemas que são comuns a outros exames de rastreamento oncológico, como por exemplo alta subjetividade, isto é, uma determinada amostra pode ser interpretada de diferentes formas de acordo com o observador (KAUFMAN, 1996).

Embora apresente uma especificidade baixa, a sensibilidade é alta, por conseguinte um grande número de mulheres com o resultado positivo para algum tipo de alteração citológica importante (ASCUS, lesão intraepitelial ou câncer) seria detectado, e muitas dessas mulheres poderiam ser falsamente classificadas como doentes, quando, na verdade, o exame estaria normal (KAUFMAN, 1996).

Pinho (2002) registrou uma sensibilidade de 96% e especificidade de 51,5% em seus estudos. Na meta-análise realizada por Fahey *et al.* (1995) houve

variação de 11% a 99% para a sensibilidade e de 14% a 97% para a especificidade. Já a revisão sistemática feita por Nanda *et al.* (2000) apresentou as seguintes variações: 30% a 87% para a sensibilidade e de 86% a 100% para a especificidade.

Zeferino *et al.* (1998) demonstraram que a idade da mulher é um fator agravante no momento em que é detectada alguma alteração quando se trata de neoplasia do colo uterino, visto que o tempo de evolução, a partir da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) até formas invasoras avançadas, teria muito a ver com a média das idades em que foram feitos os primeiros diagnósticos.

A classificação de Papanicolaou trouxe importantes avanços em termo de detecção precoce de anormalidades citológicas. Mas também criou outros tipos de problemas que somente foram esclarecidos com o passar do tempo. Um deles foi a dificuldade em se interpretar corretamente o que dizia o laudo citológico e, por conseguinte, a conduta mais adequada a ser instituída pelo clínico (SOUZA, 2004; MINTZER, 1999; HENRY, 1996; KURMAN, 2002).

Outra dificuldade foi a taxa de resultados falsos negativos que podem ocorrer em cerca de 10% dos esfregaços (OLIVEIRA, 2001). Em lesões de baixo grau a porcentagem de esfregaços falsos negativos correspondem a 50%, e no que se refere a tumores invasores do colo uterino cifras maiores podem ocorrer em virtude de outros fatores como: sangue no esfregaço, exsudato inflamatório e “debris necrótico” (VOOIJIS *et al.*, 1986; LAVERTY *et al.*, 1989; GREENBERG *et al.*, 1995).

O material obtido da vagina, como havia sido proposto inicialmente por Papanicolaou (1943), não é conveniente para o diagnóstico das lesões iniciais (taxa de falsos negativos de 40%) (OLIVEIRA, 2001). Da mesma forma não convém recolher as amostras com “cotonetes”, em razão da grande retenção de células e

seu dessecamento (ALVES, 1999b; OLIVEIRA, 2001; CARVALHO; PIAZZA; COLLAÇO, 2002).

Outra causa de erro freqüentemente observada é o esfregaço muito distendido ou muito espesso e a demora em fixar o material obtido (OLIVEIRA, 2001).

Falso negativo é uma denominação incorreta de que a doença está ausente, e isso traz como principal conseqüência retardo ou ausência de tratamento para as pacientes (QUEIROZ, 2001; MANRIQUE *et al.*, 2007).

É muito difícil determinar a taxa de falsos negativos no exame citológico, pois mulheres com diagnóstico negativo farão intervalo maior para repetir o exame e não terão confirmação histológica. Já os achados citológicos com resultados falsos positivos podem ser determinados mais fácil e corretamente, porque a mulher é, em geral, acompanhada e encaminhada para novas investigações, tais como a colposcopia e biópsia (QUEIROZ, 2001).

Queiroz (2001) afirma que a taxa de falso negativo varia entre 1,5 e 50%, sendo a média 20%. Cerca de 70% a 80% é falso negativo, resultado decorrente de erro de amostragem.

Um estudo conduzido pelo Colégio Americano de Patologistas definiu os limites para os esfregaços falsos negativos em duas circunstâncias: em neoplasias intraepiteliais de baixo grau (5%) e em ASCUS (12,5%) (JONES, 1993; COMMISSION ON LABORATORY ACREDITATION, 2006). Koss (1993) encontrou taxas ainda menores quando analisou os resultados em seu próprio laboratório: 2,6% e 5,1% respectivamente.

Sadeghi *et al.* (1988) acreditam não ser possível reduzir a porcentagem de falsos negativos para abaixo de 5%, pois estariam relacionados com erros oriundos

do próprio laboratório e estariam na própria margem tolerável de erro. A população seria constituída por mulheres de classe média e que estariam em idade reprodutiva, ou seja, estariam no grupo de baixo risco para desenvolver esse tipo de alterações. Tais erros diagnósticos correspondem aos resultados falsos positivos, que em sua maioria acontecem por causa da introdução do Sistema Bethesda, o qual proporcionou a inclusão no grupo anormal de pacientes com células epidermóides ou glandulares de significado indeterminado (RICHART; WRIGHT, 1993).

Com o intuito de diminuir os resultados falsos negativos citológicos, entre outros problemas ligados à patologia da cérvix uterina, um grupo de pessoas altamente capacitadas e interessadas no assunto reuniu-se na cidade de Bethesda, Maryland, Estados Unidos da América, em 1988 para discutir a importância da adequação e do preparo da amostra citológica. Os assuntos tratados nessa ocasião serviram de base para a criação do Sistema Bethesda, que em 1991 foi reavaliado quanto à importância da adequação da amostra (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 1989; JOSTE *et al.*, 1996; DAVEY *et al.*, 2004; SOLOMON, 2005).

As anormalidades epiteliais escamosas distribuem-se em: ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado), LSIL (lesão intraepitelial escamosa de baixo grau), HSIL (lesão intraepitelial escamosa de alto grau) e carcinoma de células escamosas (KURMAN, 1994; SOLOMON, 2005).

As anormalidades glandulares incluem: células endometriais citologicamente benignas em mulheres menopausadas, AGUS (células glandulares atípicas de significado indeterminado), adenocarcinoma endocervical, adenocarcinoma endometrial e adenocarcinoma extra uterino (KURMAN, 1994; SOLOMON, 2005).

Indicadores para avaliação da qualidade da citologia cérvico vaginal foram surgindo com o passar do tempo e, entre eles, destacam-se: distribuição percentual de diagnósticos selecionados, taxa de exames insatisfatórios, a razão entre o número de diagnósticos de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) e o número de lesões intraepiteliais escamosas e, ainda, a presença de médico patologista e/ou citopatologista como responsável técnico (JONES, 2000).

Schneider (1998) argumentou que, para a amostra de um esfregaço citológico ginecológico ser considerada tecnicamente adequada, deveria conter células epiteliais derivadas da ectocérvice, endocérvice e endométrio, assim como os elementos celulares da corrente sanguínea. O consenso tem sido considerar como adequados os esfregaços que contenham células escamosas acompanhadas de células metaplásicas e/ou endocervicais colunares, comprovando a realização da colheita na junção escamocolunar (zona de transformação ou JEC), local onde, com maior frequência, ocorrem as transformações neoplásicas (KURMAN, 1994).

Essa área une o epitélio original com o epitélio cilíndrico e pode ser muito grande, chegando a ocupar todo o local de uma ectopia ou de uma adenose, ou seja, é a área compreendida entre o epitélio pavimentoso original e o epitélio cilíndrico (DE PALO, 1996; MARTINS; RIBALTA, 2005).

Desde que a maior parte das lesões pré malignas e malignas tem origem na junção escamocolunar (JEC), o esfregaço cervical deverá conter quantidades adequadas de células escamosas e metaplásicas e/ou endocervicais, quando a probabilidade de que células atípicas estejam presentes na amostra é maior (RIBEIRO, 1994; HENRY, 1996; QUEIROZ, 2001; VALDÉS, 2002).

A principal consequência de se considerar uma amostra adequada para análise colpocitológica resulta na maior qualidade dos resultados obtidos, eficácia

do rastreamento pelo clínico e, posteriormente, melhor condução do caso por parte do médico assistente (MITCHELL, 1995; HERBERT, 1995; MIGLIORE, 2001; SELVAGGI, 2002; KOTASKA, 2003; SHEFFIELD, 2003; FIDDA, 2004).

O alarmante índice de resultados falsos negativos e o desenvolvimento de atipias em mulheres cujos esfregaços prévios não continham células endocervicais colunares são motivos para a exigência da presença dessas células na colpocitologia oncológica (SPIRES *et al.*, 1994; O'SULLIVAN *et al.*, 1998; ALVES, 1999a; MARTIN-HIRSCH, 1999).

Atipias em células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) foi um termo técnico criado em Bethesda para definir uma anormalidade mais significativa do que a esperada como uma alteração puramente reativa, mas que, quantitativa e qualitativamente, não são suficientes para um diagnóstico de lesão intra epitelial escamosa, ou seja, não podem ser relacionadas como processo reativo e nem como processo displásico (ELEUTÉRIO Jr., 2000a; DAVEY, 2000; ANDRADE, 2006).

A importância de conhecer tal alteração reside na observação feita por Cachmore (1997): o ASCUS diagnosticado em presença de células escamosas maduras (atipia escamosa madura) conteria um risco de 10% de progressão ou associação com lesão intraepitelial escamosa; ASCUS em células metaplásicas escamosas (metaplasia escamosa atípica) teria esse risco aumentado para 24% e ASCUS em presença de células metaplásicas imaturas (atipia metaplásica imatura) teria o risco de 41%, indicando necessidade de uma melhor definição do tipo de atipia escamosa diagnosticada.

Lima (2002), em um universo de 4.634 exames citológicos, no período de um ano, encontrou uma taxa de 2,4% de ASCUS.

O Sistema de Bethesda alterou radicalmente as categorias diagnósticas dentro do espectro citológico cervicovaginal. A classe II de Papanicolaou, que incluía alterações celulares que variavam do normal até manifestações definitivas do HPV, foi desmembrada (SOLOMON, 2005).

Utilizou-se o termo células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) para definir atipias ambíguas. A designação de significado indeterminado põe em evidência o dilema a respeito das células que possuem características distintas para posterior esclarecimento de sua natureza (SOLOMON, 2005).

Os resultados permitem verificar qual a importância em se ter representatividade nos laudos de colpocitologia oncológica e vão contribuir na orientação da melhor conduta quando essa representatividade se fizer ausente.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Avaliar a representatividade da junção escamocolunar (presença de células metaplásicas escamosas e/ou células endocervicais) em esfregaços colpocitológicos oncológicos.

2.2 Objetivos Específicos

- a) Avaliar se amostra é satisfatória ou não (representatividade da JEC);
- b) Avaliar a correlação: presença de células metaplásicas e/ou endocervicais X diagnóstico citológico;
- c) Avaliar a correlação idade X representatividade da JEC;
- d) Comparar os resultados obtidos nos dois períodos avaliados (2001 e 2006).

2.3 Hipóteses

- a) Quanto maior a representatividade da JEC em esfregaços citológicos, menores são as possibilidades de diagnósticos de ASCUS e maiores as possibilidades de lesão epitelial definida;
- b) Quanto menor a idade da mulher, maiores são as possibilidades de ser estabelecido o diagnóstico citológico de ASCUS nos esfregaços;
- c) Quanto maior a idade da mulher, maiores são as possibilidades de definir o diagnóstico de lesão intra-epitelial em esfregaços citológicos;
- d) A inclusão da idade na análise não interferiu na associação entre a representatividade da JEC nos esfregaços e o diagnóstico citológico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O Colo Uterino

O colo uterino, porção mais caudal do útero, é órgão oriundo da fusão dos ductos paramesonéfricos de Müller; na recém-nascida apresenta-se maior do que o corpo do útero, equivale-se na puberdade e no climatério, mantendo relação de 3:5 durante o menacme. Em relação ainda ao corpo uterino, mantém ângulo aberto anterior, anteflexão inserindo-se no fundo vaginal em anteversão (PAIVA, 1998).

O útero mantém-se no centro da pelve por meio do aparelho de sustentação, constituído pelo diafragma pélvico (músculo transverso profundo e suas aponeuroses) e períneo ginecológico, formado pela confluência dos músculos bulbo clitoridiano, transverso superficial e profundo, esfíncter estriado do ânus e fibras do elevador do ânus.

Colabora ainda o aparelho de suspensão composto pelo retináculo uterino e pela fáscia endopélvica (PAIVA, 1998).

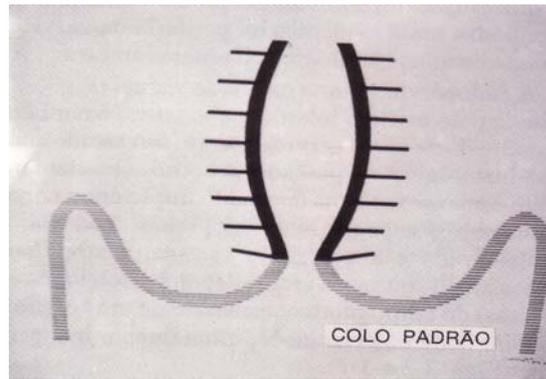


Figura 1: Diagrama do encontro das mucosas do colo uterino padrão na altura do orifício cervical externo. Fonte: Ribeiro (1994)

O colo uterino apresenta duas porções distintas: a supravaginal, que se fixa no *retináculo uteri* e onde é encontrado o entrecruzamento dos ureteres com artérias uterinas de cada lado; e o seguimento intravaginal, visualizado durante o exame especular, que se expõe ao ambiente vaginal, sendo também chamado de ectocérvice ou *portio vaginalis*, conforme figura 1. (PAIVA, 1998).

A irrigação arterial do colo uterino origina-se principalmente do ramo descendente da artéria uterina, ramo da artéria ilíaca interna, anastomosando-se com a irrigação vaginal. A drenagem venosa ocorre por ramo ascendente da veia uterina, que se dirige para a veia ilíaca interna. Os vasos linfáticos drenam predominantemente pelo ligamento cardinal, atingindo linfonodos linfáticos ilíacos internos e obturadores. A inervação origina-se do plexo autônomo pélvico, que caminha pelos ligamentos cardinal e útero sacro (PAIVA, 1998).

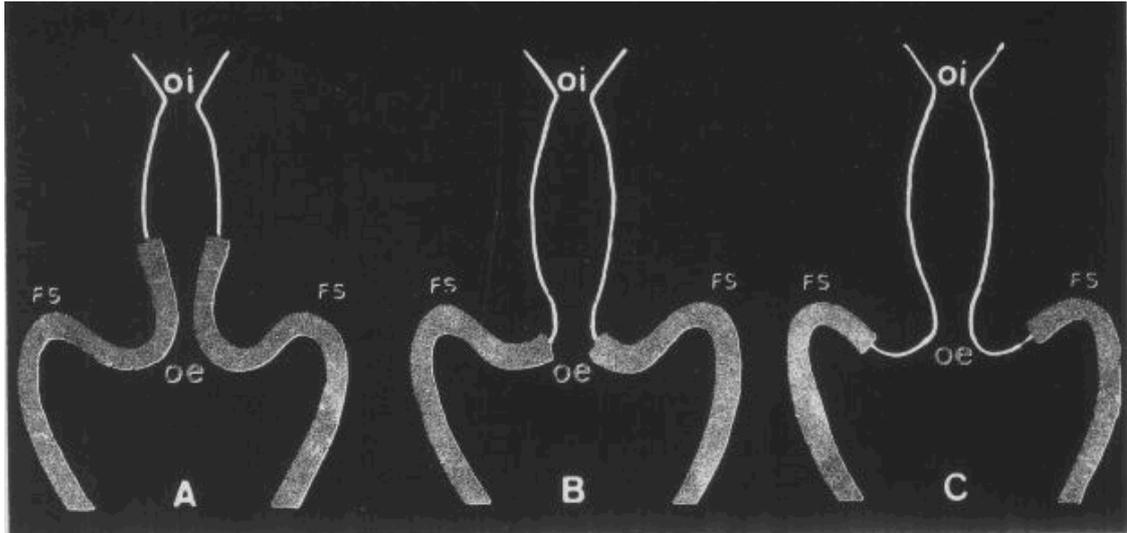


Figura 2: Diagrama evidenciando os dois epitélios do colo uterino. A) Reversão (união dos epitélios ocorre na endocérvice); B) "Colo padrão", a união das mucosas se processa ao nível do OE; C) Eversão, cuja união dos epitélios se mostra na ectocérvice
 Fonte: Ribeiro (1994)

No centro da ectocérvice nota-se abertura ou óstio cervical, em geral de 0,5 a 0,75 cm na nulípara, que corresponde à abertura inferior da endocérvice, conduto mediano cervical, que também se comunica com a cavidade uterina através do óstio uterino interno, conforme figura 2. (PAIVA, 1998).

O canal endocervical é revestido por epitélio colunar, secretor de muco onde também são encontradas as células subclínicas ou células de reserva, em cristas longitudinais, cranialmente até próximo do orifício interno anatômico e caudalmente de limite variável até orifício externo anatômico (PAIVA, 1998).

O colo uterino é composto predominantemente por tecido fibroso, constituído por colágeno, algumas poucas fibras musculares lisas e elastina (PAIVA, 1998).

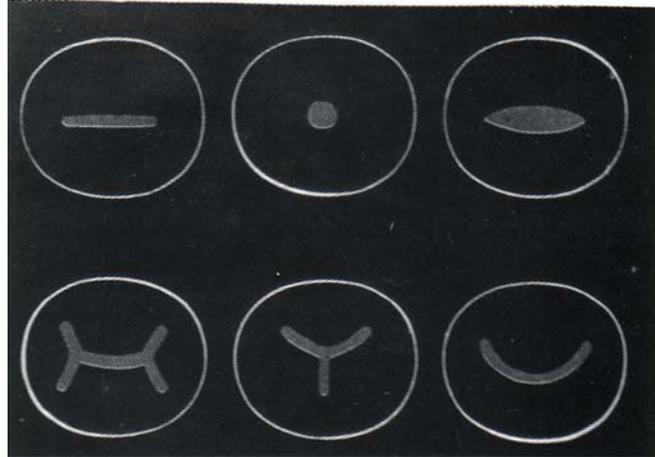


Figura 3: Diagrama mostrando os diversos tipos de OE em fetos e recém-natos sem patologias. Fonte: Ribeiro (1994)

A ectocérvice apresenta-se recoberta por epitélio pavimentoso cuja origem ainda é muito discutida: se oriunda do epitélio pavimentoso vaginal, vindo da placa vaginal (epitélio modificado a partir dos ductos Wolffianos), ou por metaplasia do epitélio colunar endocervical exposto ao ambiente vaginal (PAIVA, 1998; HALBE, 1987).

A zona de transformação, que tem como limites a junção escamocolunar original e a atual junção escamocolunar, reveste-se da máxima importância no que se refere a alterações pré-neoplásicas ou francamente neoplásicas escamosas (PAIVA, 1998; HALBE, 1987).

3.1.1 Zona de Transformação

É a zona na qual a transformação vai ocorrer durante a vida fetal, adolescência e gravidez e é denominada zona de transformação típica ou normal. Ela é caracterizada pela presença do epitélio metaplásico, que pode estender-se

não apenas através da ectocérvice, mas também para dentro do canal endocervical (SINGER, 1995).

3.1.2 Junção Escamocolunar

É a região do colo uterino onde ocorre a intersecção dos dois tipos de epitélios: o estratificado da ectocérvice e o colunar da endocérvice (SINGER, 1995).

No exame especular observa-se o colo normal durante o menacme, como estrutura cilindro-cônica-rombóide, na maioria das vezes voltado para parede vaginal posterior que, com delicados movimentos de báscula, pode ser centralizado e voltado para o eixo do espéculo vaginal; encontra-se recoberto por mucosa pavimentosa, de coloração rósea pálida, úmida e brilhante, semelhante à parede vaginal (DE PALO, 1993).

Em cerca de 20% a 25% das mulheres, a mucosa cervical encontra-se com o revestimento do canal endocervical, a chamada junção escamocolunar (JEC), na altura do óstio cervical. Nos demais casos, a JEC encontra-se para fora do orifício uterino, o chamado ectrópio ou ectopia, que poderá estar em qualquer situação entre a borda externa do colo e a fenda cervical (PAIVA, 1998).

Alguns autores como Halbe (1997), Oliveira (2001) e Kurman (2002) definem que o nível (local) em que se encontra a junção escamocolunar seja variável em função de vários fatores como: idade, paridade, assistência obstétrica, cervicites etc. A menina, ao nascer, tem a JEC localizada fora do orifício externo, chegando mesmo, em alguns casos, a atingir quase os fôrnices vaginais (HALBE, 1997). Com

o crescimento, desenvolvimento uterino e sob a ação hormonal que vai progressivamente se instalando, o epitélio escamoso da ectocérvice desloca o epitélio cilíndrico da endocérvice para o orifício externo. Na menacme a mulher deverá possuir a JEC no início do canal cervical, ponto este denominado pelos colposcopistas de *nível zero*, conforme Figura 2. (HALBE, 1997).

Já na menopausa essa junção escamocolunar se localiza para dentro do canal (KURMAN, 2002). A paridade é um dos fatores que mais contribuem para alterações morfológicas da cérvix (HALBE, 1997). Após um parto normal, dependendo da assistência que a mulher venha a ter, o colo poderá ficar com seqüelas, as quais muito contribuirão para o desenvolvimento de processos patológicos, conforme Figura 3. (KURMAN, 2002).

Exame microscópico mais detalhado tem convencido estudos acerca de o câncer cérvico-uterino ser originário em células transformadas e localizadas na zona de transformação, que é a precursora do câncer e na qual tem sua origem em pequenas regiões da quase totalidade da cérvix uterina (PONTÉN, 1998).

A origem das lesões pré-neoplásicas estariam em muitas pequenas áreas possuidoras de tumores biológicos, os quais não foram suficientemente considerados ou avaliados (PONTÉN, 1998).

A teoria clonal múltipla do câncer exige que uma célula-alvo (usualmente uma primitiva) tenha suportado um número de mutações antes de sua transformação, possivelmente um estágio pré-câncer via intermediária, começando com uma expansão clonal de uma neoplasia maligna (PONTÉN, 1998). A zona de transformação é pequena, com uma área aparente de $0,1 \text{ cm}^2$ (PONTÉN, 1998).

Em analogia com as células da pele, somente a proporção de células basais, cerca de 10%, são células primitivas (HEENEN, 1997). Quando três ou mais eventos genéticos independentes são requeridos para se iniciar uma neoplasia, incidem sobre essa porcentagem mínima celular (10%) e começam a diferenciação celular (displasias) (WEINSTEIN, 1984; HEENEN, 1997; LOEB, 1996).

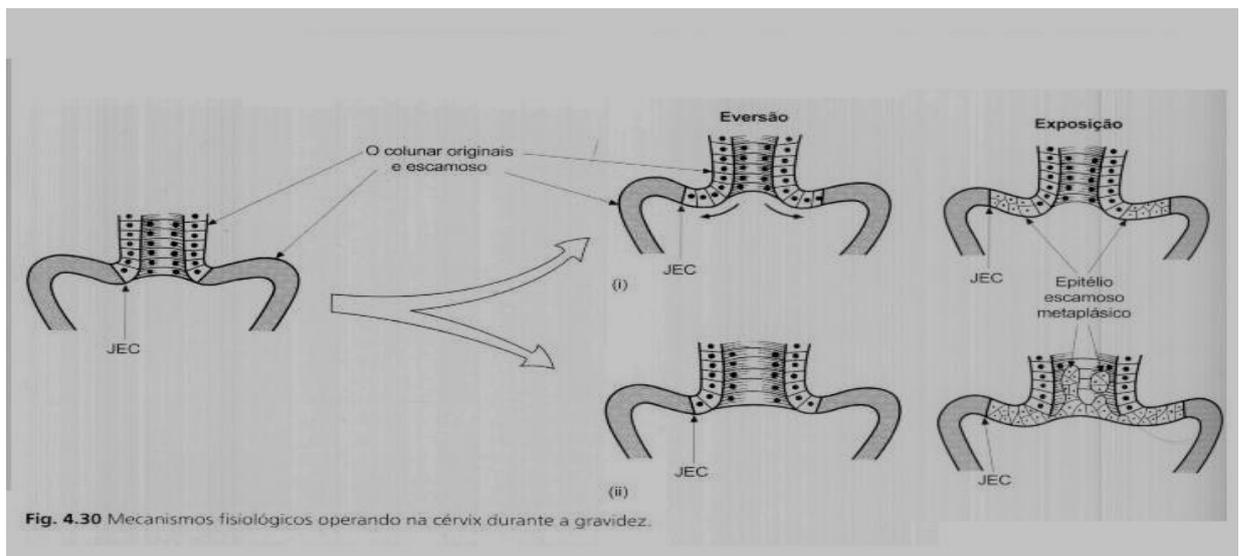


Figura 4: Mecanismos fisiológicos ocorrendo na cérvix uterina durante a gravidez
Fonte: Ribeiro (1994)

No feto feminino o epitélio endocervical origina-se do epitélio Mülleriano e é chamado: epitélio colunar original. Já o epitélio pavimentoso, oriundo da placa vaginal, recebe a denominação de epitélio escamoso original. A junção escamocolunar original poderá ser encontrada a qualquer distância entre o orifício uterino e o terço superior da parede vaginal. Esse aspecto fetal extremo pode persistir até o menacme em 4% das mulheres normais, em casos de exposição a estrógenos não esteróides na vida intra-uterina e nos casos de ginatresia, conforme Figura 4. (PAIVA, 1998).

A ectopia caracteriza-se por ser projeção do epitélio endocervical para a porção da ectocérvice, que se apresenta ao ambiente vaginal, ocorrendo por variações hormonais, especialmente aumento de estrógenos. Sua aparência é de múltiplos vilos em forma de úvula, de coloração rósea avermelhada que, por transparência, permite observar uma ou mais alças vasculares, sendo altamente especializado e sofisticado, de modo que se deve preservá-lo tanto quanto possível dentro do canal endocervical, conforme Figura 5. (PAIVA, 1998).

Esse mesmo processo repetir-se-á na puberdade, na adolescência e no final de gestação. O aumento do estrogênio promove expansão do corpo uterino e também do colo, levando à eversão do epitélio colunar. Com a exposição do epitélio colunar ao pH vaginal ocorrem estímulo e proliferação das células subcilíndricas, células pluripotenciais, que têm como função recompor o epitélio colunar no processo de renovação celular. Por processo de metaplasia desenvolve-se, a partir da hiperplasia dessas mesmas células, um novo epitélio escamoso que progressivamente vai substituir o epitélio cilíndrico evertido de forma completa e madura que, à observação especular ou mesmo colposcópica, em nada se diferencia do epitélio escamoso original (PAIVA, 1998).

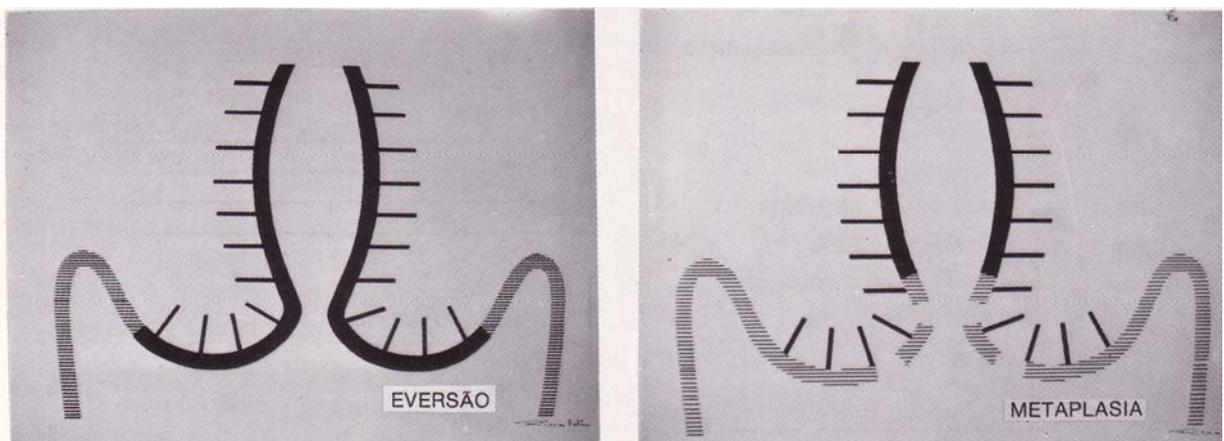


Figura 5: Diagrama representativo do encontro dos epitélios do colo uterino na ectocérvice (eversão) e cura da cervicite por metaplasia escamosa
Fonte: Ribeiro (1994)

Outras vezes essa substituição deixa rastros tais como orifícios glandulares, cistos de Naboth e alterações do aspecto vascular. Durante a vida fetal tardia pode ocorrer esse fenômeno, sendo denominado de zona de transformação metaplásica original, repetindo-se, posteriormente, na puberdade, no final de gestação, no puerpério e na maturidade (PAIVA, 1998).

A potencialidade das células de reserva deve-se ao fato de elas apresentarem, em seus citoplasmas, uma variante de citoqueratina que tem função de promover a estabilização celular e parece, também, estar envolvida nos mecanismos de transporte e regulação da expressão gênica (PAIVA, 1998). No período pré-puberal, a eversão em geral é mínima, aumenta dramaticamente durante a gestação e após a menopausa, exibe retração da JEC para dentro do canal endocervical (PAIVA, 1998). Durante a adolescência é possível encontrar o colo totalmente recoberto por epitélio escamoso, com ectopia ou ainda com zona de transformação normal (PAIVA, 1998). Durante a gestação, as modificações hormonais promovem alterações em toda a estrutura cervical e, com maior frequência, observam-se ectopias mais extensas, que evoluem para processo metaplásico, especialmente durante a primeira gestação (PAIVA, 1998). No pós-parto imediato, encontra-se o colo parcialmente desnudo por ulceração, laceração e hemorragias subepiteliais, as quais evoluem, para a reparação dessas alterações traumáticas, por meio do mesmo processo metaplásico semelhante ao não gestacional (PAIVA, 1998).

Durante o menacme o uso de anticoncepcionais orais esteróides costuma levar à recrudescência de ectopias, hiperplasia microglandular endocervical e, posteriormente, a processo de involução ou de nova zona de metaplasia (PAIVA, 1998). Quando são usadas altas doses de progestogênios, pode-se surpreender

aspecto citológico semelhante ao do puerpério tardio e período de aleitamento materno, ou ainda de menopausa recente, com predomínio de células parabasais (PAIVA, 1998). Na pós-menopausa, em função da involução hormonal, observa-se, em cerca de 40% das mulheres acima de 50 anos de idade, retração da JEC para dentro do canal endocervical, em graus variáveis de inversão de acordo com a velocidade da diminuição hormonal (PAIVA, 1998; PARASKEVAIDIS, 2002).

Com o passar do tempo, tanto o epitélio escamoso quanto da zona de transformação vai se tornando atrófico, de coloração pálida, com poucas camadas com petéquias subepiteliais (PAIVA, 1998). Com a perda de estratificação, deixa-se de se notar a glicogenização desse epitélio, facilmente constatado pelo Teste de Schiller, que durante o menacme se mostrava intensamente corado em marrom mogno (PAIVA, 1998). A diminuição da espessura do epitélio permite visualizar a vascularização do córion, agora mais fragilizada e também hipotrofiada (PAIVA, 1998).

A expressão citológica desse momento permite encontrar, com maior freqüência, falsos positivos, que podem acontecer em função de variações degenerativas e inflamatórias (PAIVA, 1998).

O reconhecimento das variações fisiológicas do colo normal ao longo da vida da mulher reveste-se de grande importância, pois nada mais é que o parâmetro de controle de que se dispõe para interpretação de anomalias, com objetivo de identificação de malignidade (PAIVA, 1998).

3.2 Endocérvice

É a parte do canal cervical que não é visível sem artifício técnico durante o exame clínico. Tem seu desenvolvimento embrionário a partir dos ductos de Müller ao redor da 28.^a semana da vida intra-uterina (PAIVA, 1998). Seus limites são o óstio cervical (OC) externo e interno, apresentando comprimento de 3 a 4 cm (PAIVA, 1998). Sua permeabilidade é maior no período pré-ovulatório (entre: 8.º e 12.º dia do ciclo) (PAIVA, 1998). Caracteriza-se por apresentar a árvore da vida: sulcos longitudinais que se direcionam obliquamente próximos ao óstio cervical interno dando ao conjunto o aspecto de pequena árvore (PAIVA, 1998).

Quanto à histologia, a endocérvice está recoberta por epitélio cilíndrico não estratificado ciliado e secretor de muco, contendo também células subcilíndricas de grande importância na reposição celular (PAIVA, 1998).

A história da citologia ou citopatologia clínica pode ser observada retornando-se ao século XIX, quando Müller descreveu e ilustrou células tumorais em suas publicações (MÜLLER, 1838). Da metade do século XIX ao início do século XX alguns atlas (DONE, 1985; WARD, 1912) e, esporadicamente, casos clínicos com relatos citológicos foram publicados (DUFOUR, 1904).

Anos se sucederam, e a citopatologia teve pouca expressão na prática clínica. Fato que mudou quando, em 1943, foi publicado *Traut's diagnosis of uterine cancer by vaginal smear* (Papanicolaou, 1943), obra que descreve com muito êxito as alterações ocorridas em uma célula normal e pré-neoplásica para a época e, até hoje, sua contribuição merece destaque pelo seu enriquecimento técnico-científico proporcionado ao conhecimento dessas alterações até sofrerem revisão nos últimos anos (KOPROWSKA, 1977; KLINE, 1981).

3.2.1 George Nicholas Papanicolaou

George Nicholas Papanicolaou é considerado o “Pai da Citopatologia”.

Nasceu na ilha de Greek da Euboea em 1883. Fez sua graduação médica em Athenas, pós-graduação em Anatomia em 1910 na Jena Under Haeckel, sendo um entusiasta de Darwin. Em 1913 emigrou para os Estados Unidos da América como pesquisador assistente do Charle Stockard e diretor de anatomia no Cornell Medical College. (KLINE, 1981) Este foi o começo de uma longa carreira nessa instituição. Seu primeiro trabalho, fazendo o uso de células exfoliativas, foi o estudo do ciclo do estrogênio em porcos publicado em 1917. (STOCKARD, 1917)

Oito anos mais tarde seu primeiro trabalho, em seres humanos, foi intitulado de *O diagnóstico precoce, em mulheres grávidas, mediante o uso do método do esfregaço vaginal* (PAPANICOLAOU, 1925).

Provavelmente não coube a Papanicolaou a descrição dos primeiros relatos a respeito de células neoplásicas em esfregaços vaginais, mas sim a Aureal Babes, um patologista romeno que publicou seus estudos na Sociedade de Ginecologistas de Bucarest em 1927 (BABES, 1928).

Em 1928, Papanicolaou relatou seus trabalhos preliminares em que observou resultados similares aos de Aureal Babes (PAPANICOLAOU, 1943).

Em 1943, Papanicolaou publicou sua monografia na qual expõe seus estudos a respeito da citologia exfoliativa em esfregaços cérvico-vaginais (PAPANICOLAOU, 1943). Esses conhecimentos, acrescidos de estudos sobre citologia exfoliativa em esfregaços de células uterinas, lavados gástricos, células de escarro e secreções

mamárias, foram reunidos em *Atlas de citologia exfoliativa*, publicado em 1954 (PAPANICOLAOU, 1963).

No Brasil só existem referências à utilização da citologia no diagnóstico do câncer cérvico-vaginal em 1942, na tese de docência de Antonio Vespasiano Ramos, intitulada: *Novo método de diagnóstico precoce do câncer uterino*. (apud THULER *et al.*, 2007) Entretanto o primeiro serviço de citopatologia viera a ser fundado somente em 1956, na Santa Casa de Belo Horizonte (THULER *et al.*, 2007).

Graham (1947), importante citologista e autora de mais de 50 artigos científicos envolvendo o assunto, estudou a terapêutica proporcionada pela radiação em células malignas da cérvix uterina. Graham (1950) publicou sua monografia *O diagnóstico citológico do câncer*, na qual, pelo esmero de sua obra e dedicação pela qual foi descrita, orienta futuros citopatologistas em relação a diagnóstico e conduta.

O ano de 1957 marca o início da divulgação literária e a possibilidade que os citopatologistas tiveram em expor seus trabalhos em um órgão específico da classe.

Começaram nesse mesmo ano, 1957, as primeiras publicações da *Acta Cytológica* sob a orientação de George Wied e com colaboração de membros do Conselho Editorial: Board de Graham, George Papanicolaou, Pundell e Reagan (KLINE, 1996).

Em 1961, Leopold Koss, um citopatologista muito conhecido em sua época, acompanhou todo o progresso evolutivo que envolveu as diversas fases da citopatologia e publicou o livro *Diagnóstico citológico e suas bases histológicas* (KOSS, 1992).

Em 1970, Zuher Naib fez suas observações nas possibilidades na indução por vírus no carcinoma do colo uterino e publicou seus resultados no livro *Citologia exfoliativa* (NAIB, 1985).

3.3 Classificações

As alterações citológicas sofreram várias classificações com o passar dos tempos, bem como tiveram autores distintos para nomeá-las e reconduzi-las à história.

Em 1942 George Papanicolaou dividiu as alterações citológicas em cinco grupos (KURMAN, 2002):

- a) Classe I – epitélio normal;
- b) Classe II – alterações inflamatórias;
- c) Classe III – displasias:
 - IIIa – displasia leve
 - IIIb – displasia moderada
 - IIIc – displasia acentuada;
- d) Classe IV – carcinoma *in situ*;
- e) Classe V – carcinoma invasor.

Considera-se displasia leve quando a polaridade e a regularidade da estratificação foram pouco alteradas, porém os núcleos são de tamanho variados e

hipercromáticos, podendo ser vistas freqüentemente, algumas vezes anormais, no terço profundo do epitélio. A coilocitose pode estar ou não presente (KURMAN, 2002).

Displasia moderada é quando a metade das camadas profundas do epitélio tem células indiferenciadas. Os núcleos são mais volumosos e hipercromáticos, com anomalias nucleares mais marcantes e freqüentemente alongados perpendicularmente à superfície. Número aneuplóide de cromossomos, bi e multinucleação são comuns. Somente as camadas superficiais apresentam um esboço de maturação e são achatadas (KURMAN, 2002).

Displasia acentuada é a perda da polaridade em todas as camadas, células e núcleos de tamanhos variados, mitoses tetrapolares, aneuploidia, multinucleação e possui as características citológicas de um verdadeiro carcinoma, exceto invasão do estroma conjuntivo (KURMAN, 2002).

Carcinoma *in situ* é quando há todas as características da displasia acentuada, porém com invasão do estroma conjuntivo (KURMAN, 2002).

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) – Organização Panamericana da Saúde (OPAS) surgiu em 1970, de modo a corrigir falhas da Classificação de Papanicolaou, porém também se baseava em critérios morfológicos; portanto, atendia bem o patologista, mas pouco dizia sobre o prognóstico da lesão. Nesta enquadraram-se juntamente as displasias acentuadas e o carcinoma *in situ* (KURMAN, 2002).

Mais tarde, Ralph Richardt, nos Estados Unidos da América, sugeriu que se alterasse a nomenclatura de displasia para neoplasia *intra epitelial cervical* (NIC), que é uma classificação histológica; à citologia só é possível sugerir a presença e o

grau da NIC, sendo necessária a realização de biópsia para seu diagnóstico definitivo (KURMAN,2002).

Em 1988, na cidade de Bethesda, Maryland, EUA, houve um grande encontro entre especialistas em patologia do colo uterino no qual se tentou padronizar uma nova classificação citológica que pudesse orientar a conduta do clínico ginecologista, (ver anexo 4).

3.4. O Sistema Bethesda

Em dezembro de 1988 um pequeno grupo de indivíduos com experiência em citologia, histopatologia e tratamento de mulheres com patologias no colo uterino, participou de um encontro promovido pelo Instituto Nacional do Câncer (NCI) na cidade de Bethesda, Maryland, Estados Unidos. O objetivo era desenvolver um sistema de descrição dos esfregaços de Papanicolaou que representaria a interpretação citológica de um modo claro e relevante, ou seja, que facilitasse a comunicação entre o clínico e o citopatologista. Antes disso, os laboratórios usavam um sistema de classificação de Papanicolaou numérico, confuso e frequentemente idiossincrático, ou a terminologia “displasia”, que apresentava pouca reprodutibilidade entre observadores.

O resultado desse primeiro encontro foi o surgimento do Sistema Bethesda (TBS) de 1988, em que se determinaram três princípios fundamentais:

- A terminologia deve comunicar informações clinicamente relevantes a partir do laboratório para o médico responsável pelo atendimento às pacientes.
- A terminologia precisa ser uniforme e razoavelmente reprodutível entre diferentes patologistas e laboratórios e também bastante flexível para se adaptar a uma grande variedade de situações laboratoriais e localizações geográficas.
- A terminologia deve refletir a compreensão mais atual da neoplasia cervical (KURMAN, 1997; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

Subseqüentemente, um segundo encontro realizado em abril de 1991 avaliou o impacto do TBS na prática atual e procurou corrigi-lo e modificar o que era necessário.

Uma das mais importantes recomendações foi a formulação de um critério preciso para os termos diagnósticos e para descrição da amostra adequada (SHERMAN *et al.*, 1993; KURMAN, 2002).

A classificação usada no TBS não é histogênica, e sim, mais preferivelmente, uma nova nomenclatura designada para facilitar a categorização e o relatório dos diagnósticos citológicos. O diagnóstico, sobretudo, como no sistema da OMS, é baseado na maioria das células anormais presentes, sem levar em conta a quantidade delas. Além do mais, faz-se importante notar que o local de origem de uma anormalidade detectada em uma amostra citológica cérvico-vaginal não pode ser sempre determinado porque tumores morfológicamente idênticos podem surgir na vagina, no cérvix, endométrio ou ovário (KURMANN, 2002).

Tais critérios servem para facilitar a aplicação uniforme do TBS e resultam em relatórios mais coerentes de diagnósticos citológicos. No entanto é imprescindível enfatizar que a citopatologia cervicovaginal inclui a interpretação subjetiva, e conseqüentemente a aplicação desses critérios deve ser vista nesse contexto (KURMAN, 1997).

A incorporação da amostra adequada como uma parte integrante do relatório tem sido largamente reconhecida como uma das mais importantes contribuições do TBS, que em 1988 listou razões potenciais para designar uma amostra como satisfatória, mas não incorporou critérios específicos para avaliação da amostra adequada. Participantes do TBS de 1991 e outros da comunidade de citopatologistas mencionaram a necessidade de orientação nessa área. Como resposta, o Comitê de Critérios teve o desafio de desenvolver um critério morfológico para a avaliação adequada (KURMAN, 1997).

Quatro elementos constituem a adequação da amostra para a detecção de anormalidades da cérvix uterina: (1) identificação da amostra e da paciente, (2) informação clínica aplicável, (3) interpretação técnica e (4) composição celular e amostra da zona de transformação.

3.4.1 Identificação da Amostra e da Paciente

Além da necessidade de uma identificação correta da amostra, uma identificação própria da paciente permite, ao laboratório, localizar os registros prévios que podem influenciar na avaliação (KURMAN, 1997).

3.4.2 Informação Clínica Aplicável

O fornecimento de informação clínica aplicável feita para o citopatologista pode melhorar a credibilidade da avaliação. Os dados podem esclarecer de outra maneira achados citológicos incertos, e os laboratórios normalmente usam tais informações para selecionar casos para uma revisão especial. Visto que a falta de informação clínica aplicável da amostra pode não obter o alcance da revisão ou correlação clínica que alcançaria caso essa informação fosse providenciada, o TBS a coloca na categoria “satisfatória, mas limitada” (KURMAN, 1997).

3.4.3 Interpretação Técnica

Os constituintes celulares devem ser interpretados por avaliação diagnóstica. Uma variedade de fatores pode prejudicar ou inviabilizar tal interpretação (KURMAN, 1997).

3.4.4 Composição Celular e Amostra da Zona de Transformação

O TBS define uma amostra completamente *satisfatória* quando contém tanto células escamosas e endocervicais quanto células escamosas metaplásicas. Esses elementos celulares formam a base microscópica para a hipótese de que a zona de transformação está representada. Estudos cruzados têm repetitivamente demonstrado que esfregaços com células endocervicais possuem uma frequência significativamente mais alta e um alto grau de anormalidades escamosas detectadas do que esfregaços com falta de tais células. A ausência de espécimes sem componentes endocervicais não impede que se detectem epitélios escamosos anormais, porém essas anormalidades são mais bem vistas e, por conseguinte, interpretadas com maior precisão na presença dos mesmos componentes (KURMAN, 1997).

3.4.5 Definições e Critérios da Amostra Adequada

“Avaliações satisfatórias” indicam que a amostra tem:

- Identificação apropriada na lâmina;
- Informações clínicas relevantes;

- Números adequados de células epiteliais escamosas bem preservadas e bem visualizadas;
- Um adequado componente endocervical/zona de transformação (de uma paciente com cérvix).

Células epiteliais escamosas bem preservadas e bem visualizadas devem cobrir mais de 10% da superfície da lâmina. Um adequado componente endocervical/zona de transformação precisa compreender, no mínimo, dois grupos de células: glandulares endocervicais e/ou células escamosas metaplásicas bem preservadas, com cada grupo composto de, pelo menos, cinco células. Essa definição aplica-se às amostras com ambas as mulheres com cérvix uterina, em pré-menopausa e pós-menopausa, exceto na situação de marcante atrofia, em que células metaplásicas e endocervicais nem sempre podem ser distintas das células parabasais. Em casos de marcante alterações atróficas, a ausência de componentes endocervicais/zona de transformação identificáveis não afeta a adequação da amostra, que será categorizada como “satisfatória para avaliação”.

Uma amostra é de “avaliação satisfatória mas limitada por...” se for identificado um dos seguintes itens (KURMAN, 1997; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005):

- Falta de informações clínicas pertinentes à paciente (idade, dia da última menstruação, informações adicionais apropriadas);
- Presença de sangue, inflamação, áreas densas, fixação pobre, artefatos de fixação, contaminação etc., prejudicando a visualização e a interpretação de aproximadamente 50% a 75% das células epiteliais;

- Ausência de um componente endocervical/zona de transformação, como definido anteriormente.

“Avaliação satisfatória mas limitada por...” indica que a amostra fornece informações utilizáveis, contudo a interpretação pode estar comprometida. Um relato de uma “avaliação satisfatória, porém limitada por ausência de componentes endocervicais/zona de transformação” não necessariamente requer uma repetição do esfregaço. Fatores da paciente, como a localização da zona de transformação, idade, gravidez e prévias terapias, podem limitar a capacidade clínica de obter um esfregaço endocervical. A última determinação da amostra adequada depende do médico, que deve correlacionar os achados descritos no relatório citopatológico com o conhecimento clínico de cada paciente (KURMAN, 1997; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

Uma amostra é “insatisfatória para avaliação” se houver um dos seguintes itens:

- Ausência de identificação da paciente na amostra e/ou forma de requisição;
- Lâmina quebrada e que não pode ser reparada;
- Componente epitelial escamoso insuficiente (células epiteliais bem preservadas e bem visualizadas cobrindo menos de 10% da superfície da lâmina);
- Presença de sangue, inflamação, áreas densas, fixação deficiente, artefatos de fixação, contaminação etc., o que prejudica a interpretação

de aproximadamente 75% ou mais das células epiteliais (KURMAN, 1997; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

A designação “insatisfatória” indica que a amostra não é confiável na detecção de anormalidades epiteliais cervicais (KURMAN, 1997; SOLOMON, 2005).

A amostra adequada é avaliada em todos os casos. No entanto qualquer anormalidade epitelial é importante e deve ser relatada indiferentemente da abrangência da amostra adequada. Se células anormais são detectadas, a amostra nunca será categorizada como “insatisfatória”. Esses casos são considerados “satisfatórios mas limitados por...” baseados no critério supracitado. Uma minoria de autores sustenta que um esfregaço contendo células anormais deveria automaticamente ser considerado “satisfatório”; portanto, critérios morfológicos de adequação não deveriam dizer respeito à classificação (KURMAN, 1997; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

A nomenclatura foi inicialmente recebida com ceticismo por diversos autores não somente porque a sua proposta consistia na substituição de classificações em uso há diversas décadas, mas também porque eliminava a categoria diagnóstica de displasia moderada ou NIC 2 (KURMAN, 1997). Tradicionalmente, as alterações celulares do papiloma vírus humano (HPV) (atipia colicitótica) eram consideradas separadamente dos precursores de cânceres cervicais “verdadeiros”, que se subdividiam em quatro categorias (NIC 1, 2, 3), e carcinoma *in situ*, refletindo o que se observava como um contínuo biológico (KURMAN, 1997; KURMAN, 2002). O TBS propôs uma divisão em duas partes: as lesões intra-epiteliais escamosas de baixo e alto grau (LSIL ou HSIL). A razão para reduzir (ou consolidar) categorias múltiplas dos efeitos do HPV, resultando em graus de

displasia ou graus de NIC para as duas categorias de LSIL e HSIL, foi baseada nos princípios do Sistema Bethesda já afirmados (KURMAN, 1997; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

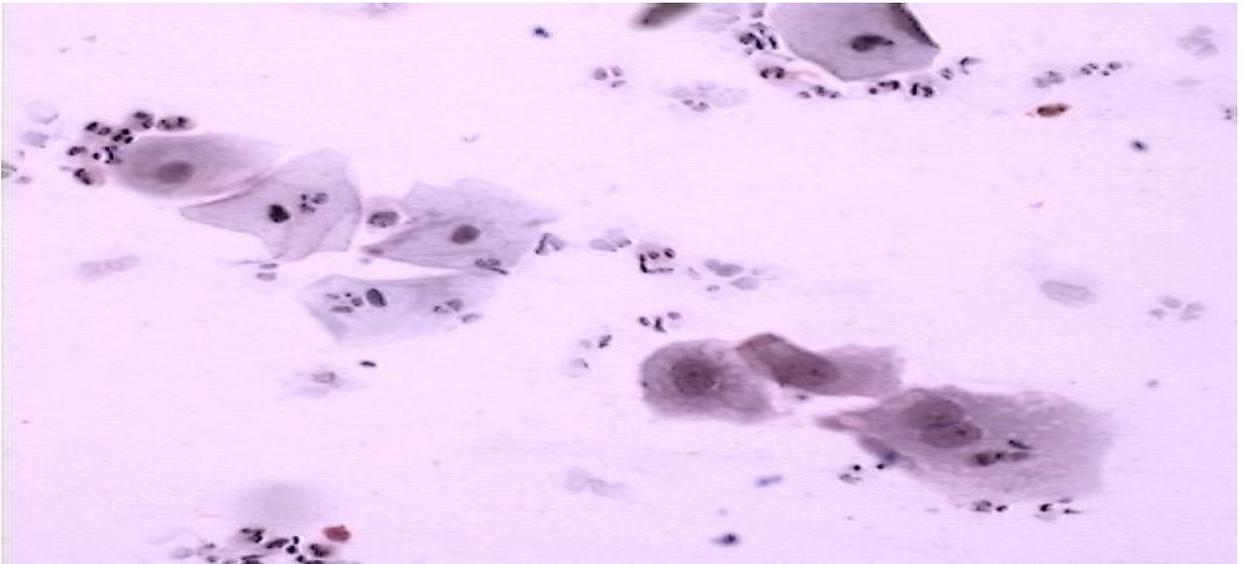


Figura 6: Células representativas de NIC 1 (baixo grau) em colo uterino. Papanicolao – 250 x

1. LSIL/HSIL refletiram limiares de decisão naquela época: LSIL era frequentemente acompanhada, mas HSIL levava a uma avaliação colposcópica.
2. O número reduzido de categorias diagnósticas melhorou a variabilidade entre diferentes observadores e a reprodutibilidade entre eles.
3. As pesquisas sugerem que a biologia das anormalidades cervicais poderia não ser tão linear e contínua como foi demonstrado pelo espectro das alterações morfológicas.

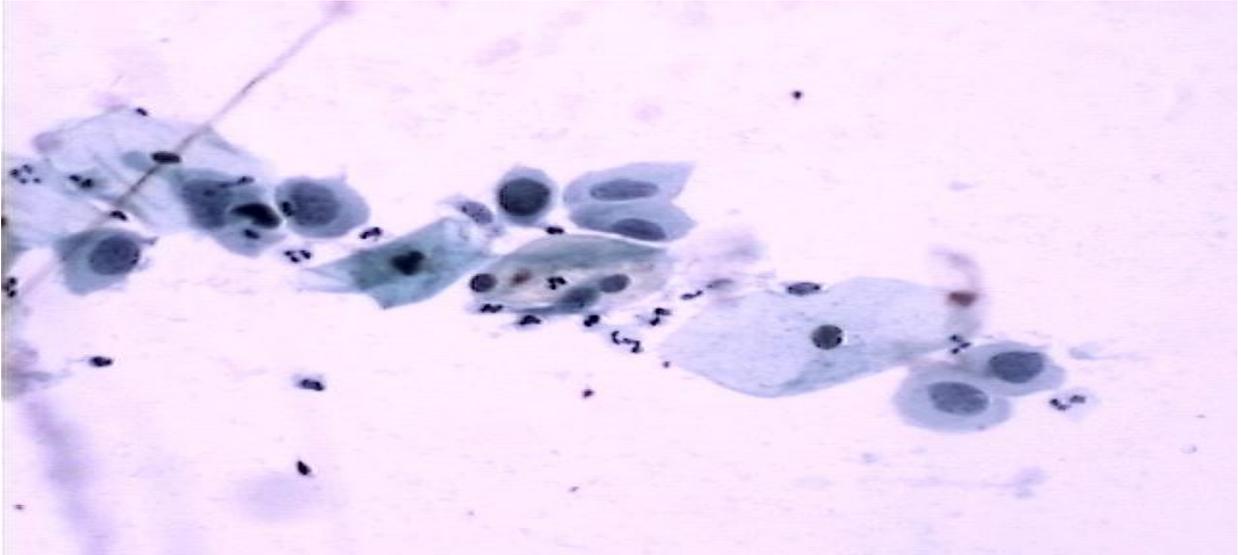


Figura 7: Células representativas de NIC 2 (alto grau) em colo uterino. Papanicolao – 250x

De todas as alterações introduzidas pelo TBS, provavelmente nenhuma foi tão problemática e controvertida como “células escamosas atípicas de significado indeterminado” ou ASCUS. O ASCUS ressalta a tensão inerente que existe entre os patologistas, os quais nem sempre são capazes de tomar decisões apropriadas em relação a espécimes celulares e histológicos, e os clínicos, que apresentam uma dicotomia mais clara: tratar ou não tratar. ASCUS é uma verdadeira reflexão sobre a incapacidade do citopatologista em estabelecer um diagnóstico definitivo em alguns casos (KURMAN, 1997; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

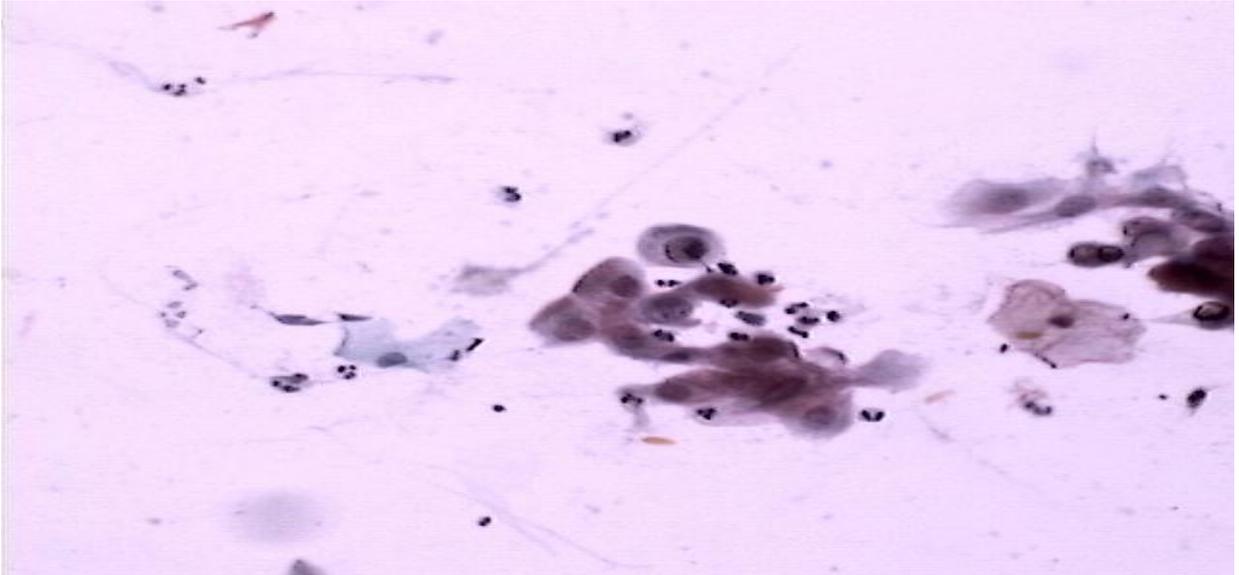


Figura 8: Células representativas de ASCUS em colo uterino. Papanicolao – 250 x

Freqüentemente os clínicos se sentem obrigados a avaliar a paciente com colposcopia, procedimento demorado e caro. Como ASCUS era descrito em aproximadamente 2,5 milhões de testes de Papanicolaou, nos Estados Unidos, por ano, tratava-se de um problema da maior importância. Além do mais, considerando que o tratamento das mulheres que apresentam laudos com ASCUS não é claro, o NCI patrocinou um estudo clínico, o *ASCUS/LSIL Triage Study* (estudo de triagem) *ASCUS/LSIL – ALTS*), para determinar o melhor tratamento possível para essas mulheres (KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

Os resultados do ALTS forneceram dados para o desenvolvimento de orientações baseadas em evidências a fim de tratar de mulheres com resultados anormais de citologia (usando a terminologia de Bethesda) sob o aval da American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). Entre os principais achados do ALTS e de outros estudos, encontrava-se o espectro de alterações morfológicas, que se acreditava constituir a fase pré-invasiva do câncer cervical, que consiste em duas condições biologicamente diferentes: uma infecção

viral causada pelo HPV, a qual resulta em uma lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau, e em uma lesão precursora de câncer cervical induzida pelo HPV, uma lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (KURMAN, 1977; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

Esses achados confirmaram a validade da classificação bipartida do TBS, a LSIL/HSIL.

O ALTS foi iniciado em resposta às questões postas pelo TBS, e dele derivou uma nova abordagem ao *screening* do câncer cervical, utilizando testes moleculares para o HPV, de modo a selecionar mulheres com ASCUS, porque é um teste mais sensível e, provavelmente, com melhor relação custo-benefício para a detecção de lesões subjacentes de alto grau do que a repetição da citologia (KURMAN, 1977; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

3.4.6 Diagnósticos Descritivos

O elemento final da descrição do resultado recomendado pelo Sistema de Bethesda é o diagnóstico descritivo, que é auto-explicativo. Com exceção de dois novos termos, os demais são de uso geral. Entretanto alguns pontos são esclarecidos a seguir (KURMAN, 1977; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

a) Infecção

O Sistema de Bethesda apresenta agentes infecciosos associados com doença de colo/vagina, presença que pode ser sugerida pelo exame citológico. Entretanto o diagnóstico definitivo de alguns desses agentes necessita de estudos confirmatórios. As frases classificatórias que acompanham a identificação de certos agentes patogênicos, como “fungos morfolologicamente compatíveis com *Candida sp.*”, refletem o nível de diagnóstico possível de ser obtido apenas com o exame microscópico de rotina. Tais frases podem ser modificadas para adequar-se a cada citopatologista (KURMAN, 1977; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

b). Anormalidades Epiteliais

Atipia: O Sistema de Bethesda restringe o uso do termo “células atípicas” aos casos nos quais os achados citológicos são de significado indeterminado. “Atipia” não deve ser utilizada como diagnóstico de outras alterações celulares bem definidas, inflamatórias, pré-neoplásicas ou neoplásicas. Para auxiliar o médico, um resultado no qual as células são descritas como “atípicas” deve conter uma recomendação para avaliação posterior, o que poderá determinar o significado das células atípicas (SOLOMON, 2005).

Lesão intra-epitelial escamosa (SIL): Os dois únicos termos novos no Sistema de Bethesda são lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau e lesão intra-epitelial escamosa de alto grau. Abrangem o espectro de termos atualmente utilizados para as alterações das células escamosas precursoras do câncer invasor, incluindo os graus de NIC, de displasia e o carcinoma *in situ*. O termo “grau” da maneira como é usado nas lesões intra-epiteliais escamosas (SIL) não sugere a presença de câncer invasor (SOLOMON, 2005).

Embora os termos SIL de baixo grau e SIL de alto grau sejam preferidos, o uso deles não afasta a possibilidade de descrição pelos citopatologistas do grau de displasias ou NIC. As alterações celulares associadas ao HPV podem ser incluídas quando apropriadas ao relato de SIL de baixo ou de alto grau (SOLOMON, 2005). Alterações associadas com HPV (sem características para displasia ou NIC) podem ser descritas como uma frase separada no diagnóstico, embora seja recomendado que elas sejam incluídas sob a designação de SIL de baixo grau (SOLOMON, 2005).

Termos como “atipia colocitótica” e “discariose” não estão incluídos no Sistema de Bethesda (SOLOMON, 2005).

Infecção

- *Trichomonas vaginalis*;
- Fungos morfológicamente compatíveis com *Candida* sp.;
- Predominância de cocobacilos compatíveis com alterações da flora vaginal;
- Bactérias morfológicamente compatíveis com *Actinomyces* sp.;
- Alterações celulares associadas com herpes vírus simples;
- Outras.

Obs.: Para o HPV, referir-se a anormalidade das células epiteliais (células escamosas) (KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

Alterações reparativas e reativas

- Atrofia com inflamação (vaginite atrófica);

- Alterações celulares reativas associadas com inflamação, radiação, quimioterapia, dispositivo intra-uterino, outras (KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

Anormalidades das células epiteliais

CÉLULAS ESCAMOSAS

- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS): caracterizar;
- SIL de baixo grau, compreendendo: Displasia leve/NIC 1 (alterações celulares associadas ao HPV);
- SIL de alto grau, compreendendo: displasia moderada/ NIC 2 displasia severa//carcinoma *in situ*/ NIC 3
- Carcinoma de células escamosas (KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

CÉLULAS GLANDULARES

- Células endometriais, citologicamente benignas, em mulheres após a menopausa;
- Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS): classificar;
- Adenocarcinoma endocervical endometrial;
- Extra-uterino;
- Origem desconhecida (KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

OUTRAS NEOPLASIAS EPITELIAIS MALIGNAS: Deve-se especificar.

NEOPLASMAS MALIGNOS NÃO EPITELIAIS: Deve-se especificar.

AValiação hormonal (aplica-se somente aos esfregaços vaginais)

Padrão hormonal compatível com idade e história

Padrão hormonal incompatível com idade e história: especificar avaliação hormonal impossível por causa de: especificar.

Notas explicativas da forma de descrição (KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

3.5 Metaplasia

Metaplasia é definida como “uma transformação de um tipo de tecido totalmente adulto e diferenciado para um outro tipo de tecido igualmente adulto e diferenciado”. É um processo patológico que ocorre em uma grande variedade de tecidos (MONTENEGRO, 1999).

A metaplasia escamosa é uma das mais freqüentes e pode ocorrer em qualquer epitélio de revestimento mucoso: ductos ou glândulas, brônquios, colo do útero, endométrio, urotélio (ex: metaplasia escamosa da endocérvix) (MONTENEGRO, 1999).

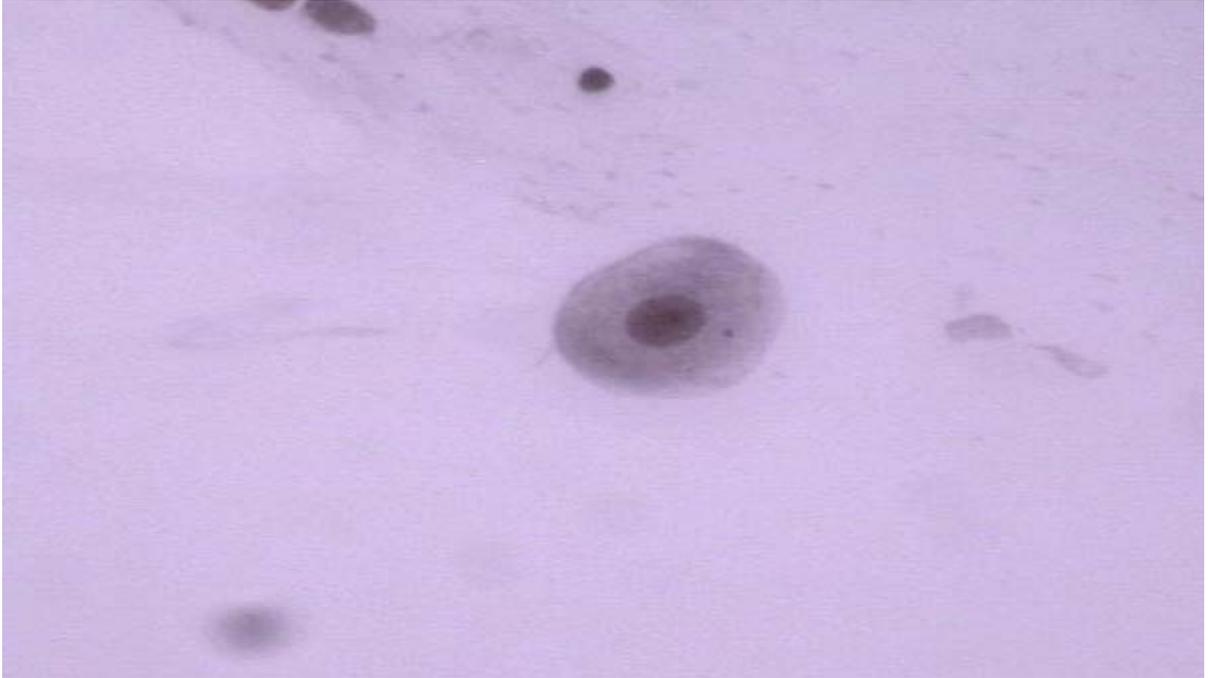


Figura 9: Célula metaplásica. Papanicolaou – 400 x

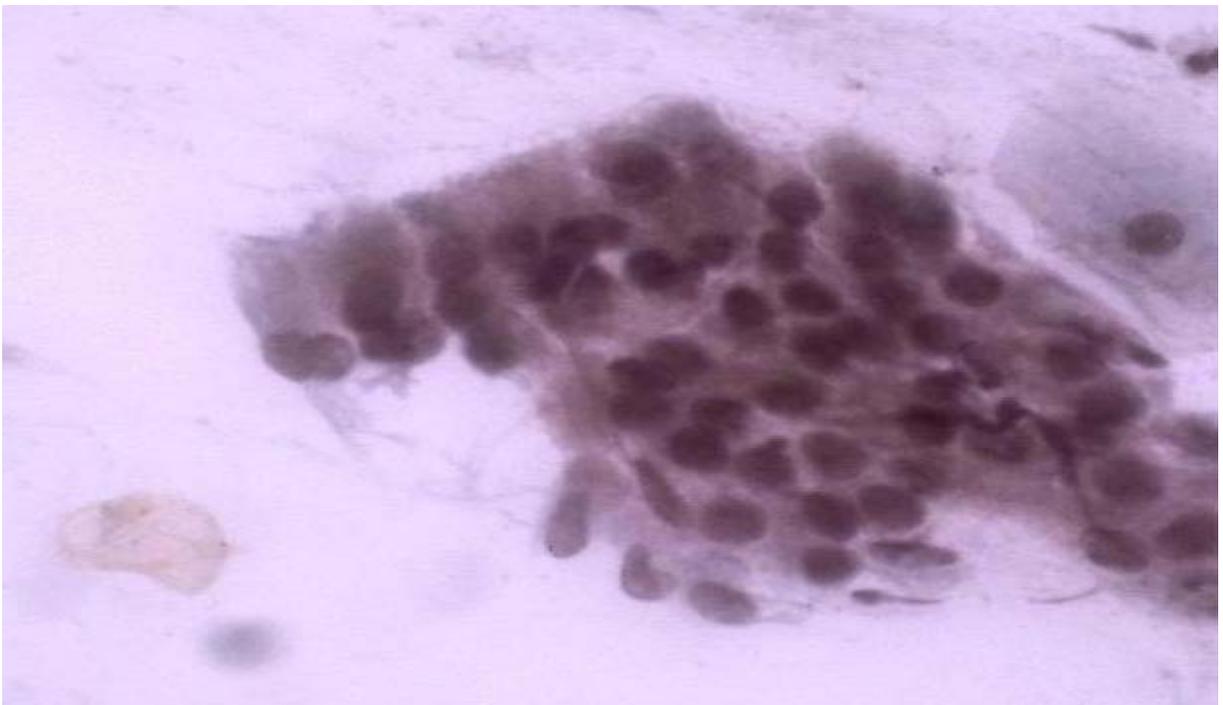


Figura 10: Célula endocervical. Papanicolaou – 400 x

As metaplasias ocorrem em tecidos com atividades proliferativas, ou seja, elas se originam das células germinativas que passam a apresentar um epitélio novo, diferente do original. Por outro lado, algumas metaplasias podem provir da transformação de células já totalmente diferenciadas e não de células germinativas. Considerando-se esses aspectos, foram propostos três vias pelas quais se pode chegar à metaplasia: através das células germinativas, por via direta e por via indireta (MONTENEGRO, 1999).

As células germinativas proliferam-se e diferenciam-se em um tecido novo, substituindo lentamente as células antigas por outras, morfológicamente diferentes das primeiras (MONTENEGRO, 1999). Um exemplo comum é a metaplasia escamosa do epitélio endocervical, em que as células basais do epitélio glandular reagem a determinados estímulos irritantes, dando origem a epitélio pluriestratificado pavimentoso, mais espesso e resistente (MONTENEGRO, 1999).

Coppleson *et al.* (1981) argumentaram que o epitélio cilíndrico, quando se encontra em uma atividade metaplásica em mulheres jovens ou durante a primeira gravidez, teria maior receptividade e sensibilidade às agressões, pois possui uma maior capacidade de fagocitose e pinocitose; quando agredido, a membrana celular dessas células ficaria mais permeável aos agentes mutagênicos, transformando essa metaplasia típica em atípica. Outros fatores facilitadores como vírus, *Trichomonas vaginalis*, relações sexuais freqüentes em jovens, má assistência obstétrica, gravidez na adolescência, meio vaginal séptico ajudariam essas células imaturas a progressivamente evoluírem em sua metaplasia de típica para atípica.

As células de reserva persistentemente agredidas por mutantes oncogênicos desenvolvem metaplasia atípica, em que ocorre uma hiperproliferação anômala, iniciando-se o processo de carcinogênese, cuja etapa inicial seria a transformação

dessa metaplasia atípica em displasia. A área na qual tem início a cancerização cervical é no ponto de transição entre o epitélio estratificado e o cilíndrico (junção escamocolunar), e é na zona da terceira mucosa que ocorrem circunstâncias biológicas para essas alterações oncogênicas, que, sofrendo continuadas agressões de fatores mutantes, fazem com as células ali existentes adquiram alterações atípicas e o epitélio que deveria ser normal transformar-se em epitélio metaplásico imaturo, base das displasias e do carcinoma (HALBE, 1987).

3.6 Displasia

Displasia (do grego *dis*= dificuldade e *plasein* = formar) é um termo bastante abrangente, às vezes usado de modo impreciso. É mais bem conceituado como uma organização anormal ou uma diferenciação desordenada de células ou tecido presente em um órgão (MONTENEGRO, 1999).

No que diz respeito ao colo uterino, o termo displasia foi introduzido para descrever uma desorganização do crescimento do epitélio; a maioria dessas alterações regride espontaneamente ou persiste inalterada se não tratada (MONTENEGRO, 1999).

O desenvolvimento desorganizado das células manifesta-se morfológicamente por variação na maturação citoplasmática associada a anormalidades nucleares (MONTENEGRO, 1999).

Na definição da OMS, displasia é a lesão na qual parte da espessura do epitélio é substituída por células com vários graus de atipia (MONTENEGRO, 1999).

Fundamentalmente, a displasia representa uma reação do epitélio a uma injúria fazendo com que um epitélio normal, sob estímulos, sofra algumas alterações morfológicas, apresentando atipias celulares (MONTENEGRO, 1999).

Não se pode prever como e quando um determinado estímulo vai iniciar o processo de displasia. A forma de displasia que resulta poderá depender da maturidade do epitélio que está sendo estimulado (MONTENEGRO, 1999).

As displasias são muito freqüentes no colo uterino. O estímulo displásico atua sobre células da camada basal do epitélio estratificado ectocervical ou do epitélio endocervical. De início, demonstra-se um defeito no mecanismo mitótico da célula que resulta em conteúdo anormal de DNA, representado por núcleos volumosos com material cromatínico irregularmente distribuído. As alterações citoplasmáticas correspondem às que ocorrem nos núcleos, sendo em geral caracterizadas por menor diferenciação e menor massa citoplasmática (MONTENEGRO, 1999).

Havendo persistência do estímulo haverá aumento da divisão celular com conseqüente aumento do número de células anormais, que passam a ocupar várias camadas do epitélio, intensificando cada vez mais a gravidade da lesão (MONTENEGRO, 1999).

3.6.1 Tipos de Displasia

Conforme o grau de atipia das células, as displasias foram classificadas em leve, moderadas e grave, conforme o quadro 1 (MONTENEGRO, 1999).

Em colo uterino	1. Displasia leve / NIC I / lesão de baixo grau (Bethesda)
Ou em	2. Displasia moderada / NIC II / lesão de alto grau (Bethesda)
Epitélio pavimentoso estratificado	3. Displasia acentuada e carcinoma <i>in situ</i> / NIC III / lesão de alto grau (Bethesda)

Quadro 1: Tipos de displasia cervical

O termo neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) foi introduzido para tornar mais fácil a avaliação e o tratamento das anormalidades epiteliais não invasivas da cérvix (SOLOMON, 2005). Assim, foram definidas as lesões tipo NIC I, NIC II e NIC III, que correspondem aos termos anteriores de displasia leve, moderada e grave, incluindo carcinoma *in situ*, respectivamente (SOLOMON, 2005). Mais recentemente uma nova classificação foi proposta (a Classificação de Bethesda), que subdivide as lesões em dois grupos:

1. De baixo grau, incluindo NIC I e alterações relacionadas ao HPV;
2. De alto grau, incluindo NIC II, NIC III e carcinoma *in situ* (SOLOMON, 2005).

Displasia leve ou NIC I ou lesão de baixo grau (Bethesda): Há uma discreta alteração da arquitetura no terço superior do epitélio pavimentoso estratificado. Essas camadas são compostas de células intermediárias e superficiais com discreto aumento do volume nuclear e discreta redução do volume citoplasmático. Os núcleos são geralmente arredondados ou ovóides, com discreta hiperchromasia (SOLOMON, 2005).

Displasia moderada ou NIC II ou lesão de alto grau (Bethesda): Há alteração um pouco mais acentuada da arquitetura e estratificação do epitélio. Geralmente, dois terços do epitélio são constituídos por células atípicas, restando o terço superior com células superficiais de aspecto normal ou com núcleos ligeiramente hiperchromáticos.

As atipias nucleares são mais visíveis nas camadas basais, apresentando granulação cromatínica mais grosseira, hiperchromasia e figuras de mitoses (SOLOMON, 2005).

Displasia grave ou carcinoma *in situ* ou NIC III ou lesão de alto grau (Bethesda): Há presença de grande alteração da arquitetura das três camadas do epitélio. Todo epitélio é composto por células de reduzida maturação, com perda do volume citoplasmático e aumento do volume nuclear. Geralmente é composta por células do tipo basal e parabasal atípicas, não evidenciando maturação para células intermediárias e superficiais.

Os núcleos são hiperchromáticos, com cromatina grosseira e de distribuição irregular. Há mitoses em toda a espessura do epitélio (SOLOMON, 2005).

3.6.2 Evolução, Seguimento e Tempo de Progressão das Displasias

A evolução das displasias para lesões mais graves tem sido documentada, e, embora não seja possível prever o potencial maligno de tais lesões, sabe-se que as displasias graves e o carcinoma *in situ* são mais propensos a persistir ou a progredir para câncer, enquanto as displasias leves tendem a regredir espontaneamente (MONTENEGRO, 1999).

O seguimento prolongado de pacientes com displasia do colo uterino revela que em 30% dos casos as lesões regredem para normalidade, em 49% persistem, em 20% mostram progressão para carcinoma *in situ* e em 1,3% progredem para carcinoma invasor. (MONTENEGRO, 1999) Em outros estudos, a incidência de regressão foi maior (60%-70%), e a evolução para carcinoma foi observada especialmente em casos de displasias graves. (MONTENEGRO, 1999) Greenberg (1995) notou que existia maior risco de lesões displásicas evoluírem para lesões invasoras quando apresentavam aneuploidia. Tidbury *et al.* (1992) acrescentaram o fator tamanho da lesão como sendo um gerador de bom ou mau prognóstico.

O tempo de progressão de cada estágio de displasia para carcinoma *in situ* é variável. O tempo médio para a transformação de todo tipo de displasia para carcinoma *in situ* é de 44 meses, sendo de 86 meses para displasia muito leve, 58 meses para displasia leve, 38 meses para displasia moderada e 12 meses para displasia grave (SOUEN, 1981).

Souen (1981) realizou um estudo do tempo médio de evolução entre as diversas formas de lesões pré-malignas e malignas do carcinoma cérvico-uterino.

Estabeleceu que há um prazo de 4,2 a 9,5 anos entre as fases pré-invasivas e microinvasivas. (SOUEN, 1981) A observação dessas evoluções, imperceptíveis de uma fase para outra, foi baseada fundamentalmente no estudo citológico e no acompanhamento colposcópico de colos que apresentavam alterações displásicas.(SOUEN, 1981) Já Zeferino *et al.* (1998) perceberam que a duração da NIC 2 foi de 2,2 anos, da NIC 3 10,3 anos, sendo 4,1 anos como displasia grave e 6,2 anos como carcinoma *in situ* (CIS). A duração da lesão intra-epitelial escamosa de alto grau, segundo esse mesmo autor, foi de 12,5 anos e do carcinoma invasor estágio Ia, Ib, II foram, respectivamente, 3,0, 2,7 e 3,7 anos. (ZEFERINO, 1998)

Displasias podem ser encontradas em outros órgãos: mucosa gástrica, esofágica, do tubo respiratório, urinário etc. (MONTENEGRO, 1999).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo descritivo, observacional, corte transversal com coleta retrospectiva dos dados, tendo como base os laudos de colpocitologia oncológica emitidos de 1.º de janeiro a 31 de dezembro de 2001 e 1.º de janeiro a 31 de dezembro de 2006, pelo Laboratório de Anatomia Patológica de um hospital de iniciativa privada da região norte-catarinense.

A terminologia empregada para emissão dos laudos dos exames citológicos, a partir do ano de 2000, correspondeu à preconizada por Bethesda e pela Sociedade Brasileira de Citopatologia (SBC) (INCA, 1993).

Constituíram critérios de exclusão os seguintes tópicos:

- a) Diagnóstico citológico de carcinoma do colo uterino ou de outras localidades anatômicas;
- b) Material insatisfatório no esfregaço citológico;
- c) Material proveniente de cúpula vaginal pós-histerectomia;
- d) Laudos contendo AGUS.

De um total de 4.283 laudos, em 2001, foram excluídos do estudo 306 provenientes de cúpula vaginal (histerectomia prévia). Não houve relato citológico

de casos contendo câncer do colo uterino nesse período de tempo, tendo restados 3.977 laudos.

Em 2006, o número total dos laudos foi de 6.289. Destes, foram excluídos do estudo 303 provenientes de cúpula vaginal (histerectomia prévia), um com AGUS e dois com câncer, perfazendo um total de 5.983 laudos.

Fizeram parte da categoria “normal” as alterações inflamatórias específicas ou não e esfregaços com alteração da flora microbiota como cândida, tricomonas, vaginose bacteriana, herpes vírus.

Foi considerado como amostra adequada para interpretação, por conseguinte satisfatória, aquela que contivesse pelo menos dez células endocervicais ou células metaplásicas escamosas, na ausência de componente endocervical e/ou zona de transformação, ou qualquer outro indicador de qualidade, por exemplo: parcialmente obscurecida por sangue, inflamação etc.

Os demais casos foram tratados como insatisfatórios de acordo com Bethesda (2001). Qualquer amostra contendo células anormais (ASCUS) foi, por definição, satisfatória para avaliação.

A proposta de analisar duas amostras distintas de períodos diferentes, com diferença de quatro anos, fundamentou-se na possibilidade de aproveitar a oportunidade para avaliar a qualidade do laboratório, bem como como o impacto que o Sistema Bethesda trouxe de melhorias a equipe no período de 4 anos de diferença entre as amostras relatadas.

Foram definidos como representativos os esfregaços que contivessem células endocervicais e/ou metaplásicas e como não representativos os demais, nos quais não houvessem as referidas células.

O registro da presença de células metaplásicas e/ou endocervicais, no esfregaço colpocitológico oncológico, obedeceu aos critérios propostos por Bethesda em 1998 (SOLOMON, 2005), quando foram definidos os critérios mínimos para uma amostra citológica ser considerada adequada, classificada como:

- Satisfatória (descreve-se a presença ou ausência de componentes endocervicais/zona de transformação e qualquer outro indicador de qualidade, por exemplo, parcialmente obscurecida por sangue, inflamação etc.) (SOLOMON, 2005).
- Insatisfatória (quando se verificam: falta de identificação no espécime; lâminas quebradas que não podem ser recuperadas; escassos elementos celulares no esfregaço; esfregaço obscurecido por excesso de sangue etc.) (SOLOMON, 2005).

Sendo a avaliação da adequação da amostra o componente isolado mais importante da garantia de qualidade do Sistema de Bethesda, optou-se por verificar a presença ou não de células endocervicais e/ou metaplásicas nos esfregaços colpocitológicos, por ser uma prova importante de que a amostra colpocitológica estaria bem representada (SOLOMON, 2005).

Foi definida como célula metaplásica aquela que apresentasse maior proporção entre o núcleo e o citoplasma (N:C) do que a célula madura, mas a membrana nuclear fosse lisa e a cromatina finamente granular e com distribuição

regular (KURMAN, 2002). Poder-se-iam ver nucléolos arredondados e processos citoplasmáticos aracniformes (SOLOMON, 2005).

Célula endocervical era aquela em que o citoplasma, ocasionalmente, finamente vacuolado podia ser corado ciano ou eosinofilicamente, dependendo da modificação da Técnica de Papanicolaou aplicada. Aparecia sozinha ou em lençóis, ocasionalmente formado fileiras de células ou de núcleos alongados. A perda do citoplasma era comum, núcleos nus (*naked nuclei*) ou sozinhos foi um achado também comum (KURMAN, 2002; SOLOMON, 2005).

O tamanho nuclear era similar a um núcleo de uma célula intermediária e geralmente exibia protruções semelhantes a mamilos, provavelmente como consequência de uma degeneração (KURMAN, 2002).

4.1 Seleção do Material para o Estudo

A cidade de Joinville possui três laboratórios de anatomia patológica, tendo-se processado um número total de exames colpocitológicos oncológicos de 84.867 no ano de 2006; desse total, 6.200 (7,30%) corresponderam aos exames realizados no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Dona Helena, que somente atende pacientes particulares e beneficiários de convênios.

Os demais exames, 19.685 (23,19%) pertencentes ao Laboratório B, e 58.982 (69,50%), ao Laboratório C, foram feitos por meio do Sistema Único de Saúde (SUS).

O material do estudo foi constituído pelos laudos de citologia oncológica, coletados pela técnica tradicional para rastreamento do câncer do colo uterino, realizados no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Dona Helena em Joinville (SC) durante o período de 1.º de janeiro a 31 de dezembro de 2001 e 1.º de janeiro a 31 de dezembro de 2006, conforme anexo 4.

4.2 Tamanho da Amostra

A amostra foi composta pelo número total de laudos de colpocitologia oncológica emitidos a partir de 1.º de janeiro até 31 de dezembro de 2001 e de 1.º de janeiro a 31 de dezembro de 2006 no Serviço de Anatomia Patológica do referido hospital.

De um total de 4.283 laudos em 2001, foram excluídos do estudo 306 provenientes de cúpula vaginal (histerectomia prévia), tendo restados 3977. Em 2006, a composição total dos laudos era de 6.289. Destes, foram excluídos da pesquisa: 303 provenientes de cúpula vaginal (histerectomia prévia), um com AGUS e dois com câncer, perfazendo um total de 5983 laudos.

Fizeram parte da categoria “normais” as alterações inflamatórias específicas ou não e esfregaços com alterações da flora microbiota com cândida, tricomonas, vaginose bacteriana, herpes vírus.

O número total de laudos, somando-se os dois períodos (2001 e 2006) foi de 10.480.

4.3 Definição das Variáveis

4.3.1 Variáveis Independentes

Representatividade da JEC no esfregaço citológico com quatro categorias;

- a) Presença de células metaplásicas e de células endocervicais no esfregaço citológico;
- b) Presença de somente células metaplásicas;
- c) Presença de somente células endocervicais;
- d) Ausência de células metaplásicas e de células endocervicais no esfregaço citológico;

Idade: em anos segundo anotação no laudo da colpocitologia oncológica.

4.3.2 Variáveis Dependentes

Diagnóstico citológico distribuído em quatro categorias:

- a) Normal ou inflamatório;
- b) Esfregaço citológico contendo ASCUS;
- c) Esfregaço citológico contendo lesão intra-epitelial de baixo grau;
- d) Esfregaço citológico contendo lesão intra-epitelial de alto grau.

4.4 Procedimento do Estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Anatomia Patológica de um hospital privado em Joinville (SC) e teve como fonte de dados os laudos de colpocitologia oncológica que foram interpretados a partir de 2001, todos analisados, revisados e interpretados pelo mesmo patologista .

Sabendo-se que existe uma técnica-padrão (anexo 1) para realização do referido exame, cada profissional, em particular, constante na coleta para o estudo optou em seguir a que melhor o conviesse a fim de reunir o maior número de dados para o laudo citológico.

A técnica de coleta da colpocitologia oncológica preconizada neste estudo seguiu as normas de acordo com “Papanicolaou Technique; Approved Guideline” (NCCLS document GP 15 – A), mostradas no anexo 1.

4.5 Processamento e Análise Estatística dos Dados

Os dados relativos ao estudo foram obtidos por intermédio da análise dos laudos constantes nos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Dona Helena e incluídos no Instrumento para Coleta de Dados. Em seguida foi preparado um programa de entrada de dados, para permitir a sua digitação e arquivo no computador (PC). Em seguida, eles foram submetidos a teste de consistência e analisados por programa específico antes de serem processados.

Utilizou-se o Programa Estatístico Epi-Info 6 (Statcalc), e para testar a homogeneidade entre as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (quando ocorreram frequências esperadas menores de 5) (ROSNER, 1986).

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis qualitativas, calculou-se a frequência absoluta e a relativa.

O nível de significância usado para os testes estatísticos foi de 5% com intervalo de confiança de 95%.

4.6 Aspectos Éticos

Como se tratou de um estudo no qual foram revisados retrospectivamente os laudos de colpocitologia oncológica constantes dos arquivos do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Dona Helena, sem exposição da identificação das respectivas pacientes, o consentimento livre e esclarecido foi desnecessário, conforme a Resolução 196/96 sobre a pesquisa envolvendo seres humanos do Conselho Nacional de Saúde.

Cada caso foi identificado no instrumento de coleta de dados, apenas pelo número do laudo, iniciais do nome e número do caso na pesquisa. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE.

5 RESULTADOS

5.1 Descrição das Variáveis Estudadas

As características das variáveis estudadas encontram-se na tabela 1.

Tabela 1: Distribuição percentual das mulheres segundo o material originário do local da coleta do esfregaço, laudo descritivo do Laboratório e o resultado do laudo citológico em 9.960 mulheres

Variáveis	%		
	2001	2006	2001+2006
MATERIAL			
JEC	13.3	0.0	5.3
endocérvice	1.4	0.1	0.6
JEC + endocérvice	32.8	78.9	60.5
JEC+ endocérvice + Fundo Saco	52.6	21.0	33.6
LAUDO			
Presença de células metaplásicas	10.6	0.9	4.8
Presença de células endocervicais	15.5	0.2	6.3
Presença de células metaplásicas e endocervicais	68.9	95.5	84.9
Ausência de ambas células	5.1	3.4	4.0
RESULTADO			
Normal/Inflamatório	97.8	98.1	98.0
ASCUS	1.7	0.7	1.1
Neoplasia de baixo grau	0.4	0.7	0.6
Neoplasia de alto grau	0.1	0.4	0.3
(n)	3977	5983	9960

95% da amostra foram consideradas satisfatórias (presença de células metaplásicas e/ou endocervical) em 2001. Em 2006, 96,6% da amostra foram satisfatórias.

Tabela 2: Distribuição percentual das mulheres segundo o laudo descritivo do Laboratório (presença ou ausência de elementos da junção escamocolunar) por faixa etária. Somatório total dos anos de 2001 e 2006

Laudo	Faixa Etária (anos)							total
	<20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	>=70	
Presença de células metaplásicas	4.79	4.30	5.30	4.19	5.50	11.63	15.79	476
Presença de células endocervicais	4.98	6.45	6.72	5.83	5.11	10.47	0.00	628
Presença de ambas células	88.51	86.80	84.28	83.94	77.01	68.60	68.42	8453
Ausência de ambas	1.78	2.44	3.70	6.05	12.38	9.30	15.79	403
total	522	3811	3245	1768	509	86	19	9960
Teste Qui-quadrado	(18)	80.603	p < 0.001					

Observa-se nessas tabelas a diferença significativa entre idade e presença ou ausência de um componente da junção escamocolunar. Houve maior porcentagem de laudos com representatividade da JEC em mulheres abaixo de 50 anos. Acima de 50 anos era menor a porcentagem de laudos, com ausência de componentes da junção escamocolunar (não representativos) ($p < 0.001$).

Tabela 3: Distribuição percentual das mulheres segundo o laudo descritivo do Laboratório (presença ou ausência de elementos da junção escamocolunar) por faixa etária. Somatório total do ano de 2001

Laudo	Faixa Etária (anos)							total
	<20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	>=70	
Presença de células metaplásicas	9.32	9.24	11.15	10.70	13.61	20.00	50.00	420
Presença de células endocervicais	11.02	16.69	15.54	15.60	12.04	14.00	0.00	616
Presença de ambas células	77.97	70.28	68.27	66.97	59.69	64.00	50.00	2739
Ausência de ambas	1.69	3.79	5.04	6.73	14.66	2.00	0.00	202
total	236	1450	1390	654	191	50	6	3977
Teste Qui-quadrado	(18)	80.603	p < 0.001					

Por meio da tabela 3, nota-se diferença significativa entre idade e presença ou ausência de um componente da junção escamocolunar. Houve maior porcentagem de laudos com representatividade da JEC em mulheres abaixo de 50 anos durante o ano de 2001. Acima de 50 anos era menor a porcentagem de laudos com ausência de componentes da junção escamocolunar (não representativos) ($p < 0.001$).

Tabela 4: Distribuição percentual das mulheres segundo o laudo descritivo do Laboratório (presença ou ausência de elementos da junção escamocolunar) por faixa etária. Total do ano de 2006

Laudo	Faixa Etária (anos)							total
	<20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	>=70	
Presença de células metaplásicas	1.05	1.27	0.92	0.36	0.63	0.00	0.00	56
Presença de células endocervicais	0.00	0.17	0.11	0.09	0.90	5.56	0.00	12
Presença de ambas células	97.20	96.95	96.28	93.90	87.42	75.00	76.92	5714
Ausência de ambas	1.75	1.61	2.70	5.66	11.01	19.44	23.08	201
total	286	2361	1855	1114	318	36	13	5983

Teste exato de Fisher $p < 0.001$

No que se refere à tabela 4, houve diferença significativa entre idade e presença ou ausência de um componente da junção escamocolunar durante o ano de 2006. Houve maior porcentagem de laudos com representatividade da JEC em mulheres abaixo de 50 anos. Acima de 50 anos era menor a porcentagem de laudos com ausência de componentes da junção escamocolunar (não representativos) ($p < 0.001$).

Tabela 5: Distribuição percentual das mulheres segundo o resultado colpocitológico oncológico por faixa etária. Somatório dos anos de 2001 e 2006

Resultado	Faixa Etária (anos)							total
	<20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	>=70	
Baixo grau	1.92	0.97	0.34	0.00	0.00	0.00	0.00	58
Alto grau	0.00	0.39	0.31	0.23	0.20	0.00	0.00	30
ASCUS	1.15	1.29	1.20	0.85	0.39	0.00	0.00	111
Inflamatório	59.39	64.42	58.09	61.14	55.40	39.53	47.37	6056
Normal	37.55	32.93	40.06	37.78	44.01	60.47	52.63	3705
total	522	3811	3245	1768	509	86	19	9960

Teste exato de Fisher

p < 0.001

Aqui, existiu diferença significativa entre idade e resultado colpocitológico oncológico. Houve maior porcentagem de laudos em mulheres abaixo de 50 anos com resultado inflamatório e normal ($p < 0.001$).

Entre os resultados alterados (baixo grau, alto grau e ASCUS), a maior porcentagem correspondeu a mulheres abaixo de 50 anos, com ênfase entre 30 e 40 anos de idade ($p < 0.001$).

Tabela 6: Distribuição percentual das mulheres segundo o resultado colpocitológico oncológico por faixa etária. Total do ano de 2001

Resultado	Faixa Etária (anos)							total
	<20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	>=70	
Baixo grau	2.12	0.41	0.36	0.00	0.00	0.00	0.00	16
Alto grau	0.00	0.14	0.07	0.15	0.52	0.00	0.00	5
ASCUS	2.12	2.00	1.51	1.83	0.00	0.00	0.00	67
Inflamatório	21.19	20.90	18.92	22.32	19.90	14.00	16.67	808
Normal	74.58	76.55	79.14	75.69	79.58	86.00	83.33	3081
total	236	1450	1390	654	191	50	6	3977

Teste exato de Fisher

p < 0.086

Nessa tabela, não se registrou diferença significativa entre idade e resultado colpocitológico oncológico durante o ano de 2001. Houve maior porcentagem de laudos em mulheres abaixo de 50 anos com resultado inflamatório e normal. Entre os resultados alterados (baixo grau, alto grau e ASCUS), a quase totalidade das porcentagens situou-se em mulheres abaixo de 50 anos, com ênfase entre 30 e 40 anos de idade ($p < 0.001$).

Tabela 7: Distribuição percentual das mulheres segundo o resultado colpocitológico oncológico por faixa etária (em anos de vida). Total do ano de 2006

Resultado	Faixa Etária (anos)							total
	<20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	>=70	
Baixo grau	1.75	1.31	0.32	0.00	0.00	0.00	0.00	42
Alto grau	0.00	0.55	0.49	0.27	0.00	0.00	0.00	25
ASCUS	0.35	0.85	0.97	0.27	0.63	0.00	0.00	44
Inflamatório	90.91	91.15	87.44	83.93	76.73	75.00	61.54	5248
Normal	6.99	6.14	10.78	15.53	22.64	25.00	38.46	624
total	286	2361	1855	1114	318	36	13	5983

Teste exato de Fisher

p < 0.001

Na tabela 7 existiu diferença significativa entre idade e resultado colpocitológico oncológico. Houve maior porcentagem de laudos em mulheres abaixo de 50 anos com resultado inflamatório e normal durante o ano de 2006. Entre os resultados alterados (baixo grau, alto grau e ASCUS), a quase totalidade das porcentagens foi encontrada em mulheres abaixo de 50 anos, com ênfase entre 20 e 40 anos de idade (p < 0.001).

Tabela 8: Distribuição percentual das mulheres segundo o resultado colpocitológico oncológico e o laudo do laboratório (presença do componente da junção escamocolunar). Total dos anos de 2001 e 2006

Resultado Citológico	Laudo do Laboratório				total
	Presença de células metaplásicas	Presença de células endocervicais	Presença de ambas células	Ausência de ambas	
Baixo grau	4.20	0.32	0.41	0.25	58
Alto grau	2.31	0.16	0.20	0.25	30
ASCUS	5.25	0.64	0.95	0.50	111
Inflamatório	23.74	13.22	68.31	21.34	6056
Normal	64.50	85.67	30.13	77.67	3705
total	476	628	8453	403	9960

Teste exato de Fisher $p < 0.001$

Como resultado dessa tabela, existiu diferença significativa entre o grupo formado pelas pacientes com laudo do laboratório (presença do componente da junção escamocolunar) e o resultado colpocitológico oncológico durante os anos de 2001 e 2006 ($p < 0.001$).

Ocorreu maior porcentagem de laudos contendo processo inflamatório e alterações normais com representatividade da JEC. Entre os laudos alterados (baixo grau, alto grau e ASCUS), a maioria teve representatividade da JEC em 99%, e ASCUS predominou sobre a neoplasia intra-epitelial cervical ($p < 0.001$).

Tabela 9: Distribuição percentual das mulheres segundo o resultado colpocitológico oncológico e o laudo do laboratório (presença do componente da junção escamocolunar). Total do ano de 2001

Laudo do Laboratório					
Resultado Citológico	Presença de células metaplásicas	Presença de células endocervicais	Presença de ambas células	Ausência de ambas	total
Baixo grau	0.48	0.00	0.47	0.50	16
Alto grau	0.00	0.00	0.18	0.00	5
ASCUS	2.14	0.49	1.97	0.50	67
Inflamatório	24.29	12.18	21.54	20.30	808
Normal	73.10	87.34	75.83	78.71	3081
total	420	616	2739	202	3977
Teste exato de Fisher	p < 0.001				

Existiu diferença significativa entre o grupo de pacientes que recebeu laudo do laboratório (presença do componente da junção escamocolunar) e o resultado colpocitológico oncológico durante o ano de 2001 ($p < 0.001$)

Ocorreu maior porcentagem de laudos contendo processo inflamatório e alterações normais com representatividade da JEC. Entre os laudos alterados (baixo grau, alto grau e ASCUS), a maioria teve representatividade da JEC em 99%, sendo a ocorrência de ASCUS cerca de três vezes mais que a neoplasia intra-epitelial cervical ($p < 0.001$).

Tabela 10: Distribuição percentual das mulheres segundo o resultado colpocitológico oncológico e o laudo do laboratório (presença do componente da junção escamocolunar). Total do ano de 2006

Laudo do Laboratório					
Resultado Citológico	Presença de células metaplásicas	Presença de células endocervicais	Presença de ambas células	Ausência de ambas	total
Baixo grau	32.14	16.67	0.39	0.00	42
Alto grau	19.64	8.33	0.21	0.50	25
ASCUS	28.57	8.33	0.46	0.50	44
Inflamatório	19.64	66.67	90.72	22.39	5248
Normal	0.00	0.00	8.23	76.62	624
total	56	12	5714	201	5983
Teste exato de Fisher	p < 0.001				

Existiu diferença significativa entre o grupo formado pelo laudo do laboratório (presença do componente da junção escamocolunar) e o resultado colpocitológico oncológico durante o ano de 2006 ($p < 0.001$).

Ocorreu maior porcentagem de laudos contendo processo inflamatório e alterações normais com representatividade da JEC. Entre os laudos alterados (baixo grau, alto grau e ASCUS), a maioria teve representatividade da JEC em 99%, e a neoplasia intraepitelial cervical predominou sobre ASCUS ($p < 0.001$).

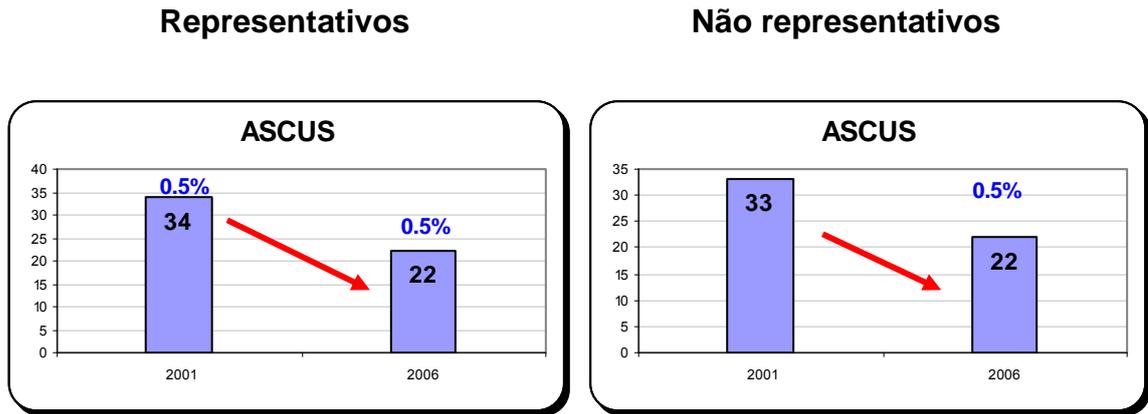


Gráfico 1: Evolução dos ASCUS, durante 2001 e 2006, em esfregaços colpocitológicos oncológicos com e sem representatividade da JEC

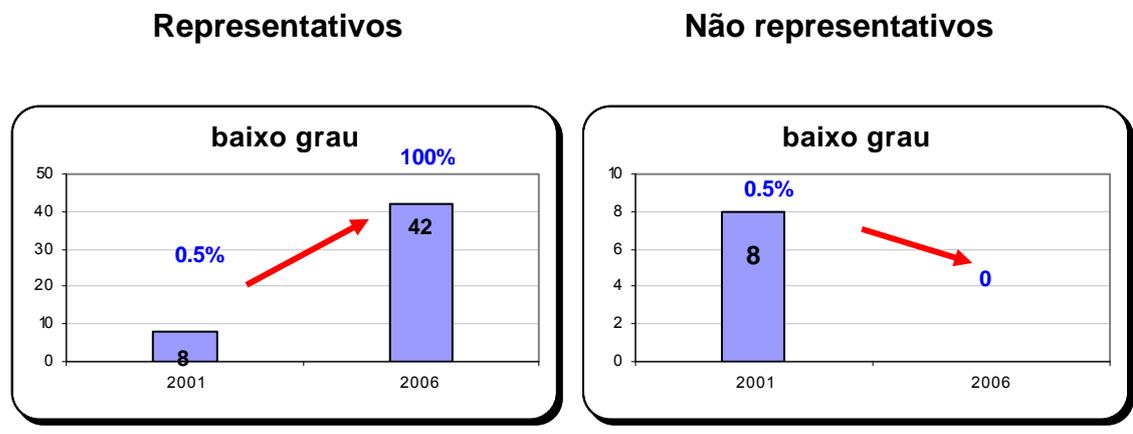


Gráfico 2: Evolução da neoplasia intraepitelial de baixo grau, durante 2001 e 2006, em esfregaços colpocitológicos oncológicos com e sem representatividade da JEC

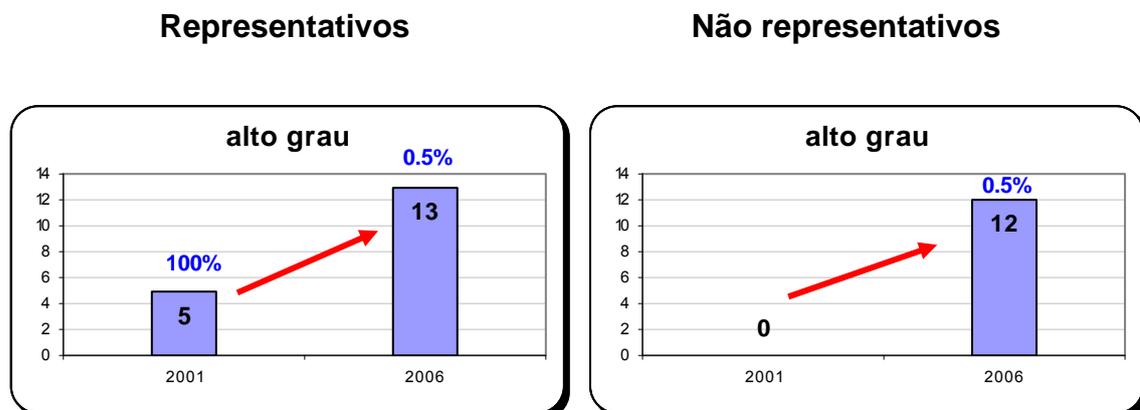


Gráfico 3: Evolução nos diagnósticos da neoplasia intraepitelial de alto grau, durante 2001 e 2006, em esfregaços colpocitológicos oncológicos com e sem representatividade da JEC

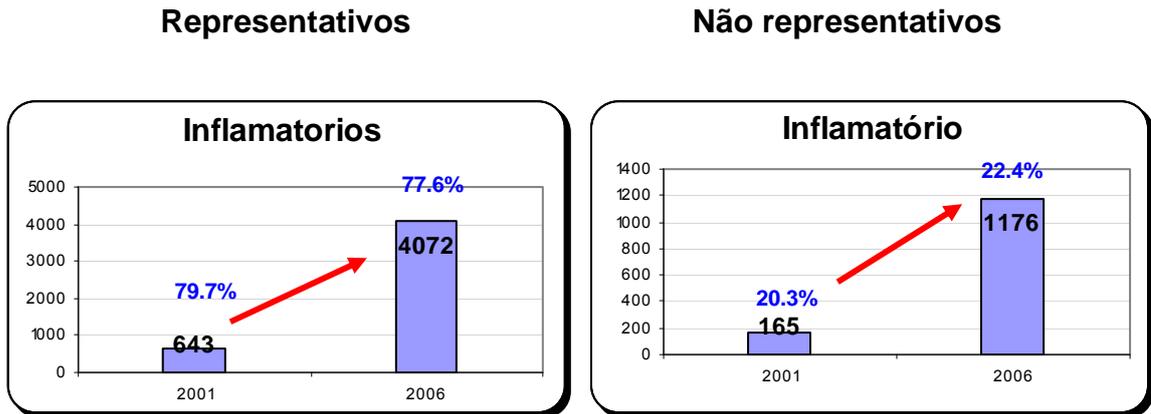


Gráfico 4: Evolução dos esfregaços atróficos, durante 2001 e 2006, em laudos colpocitológicos oncológicos com e sem representatividade da JEC

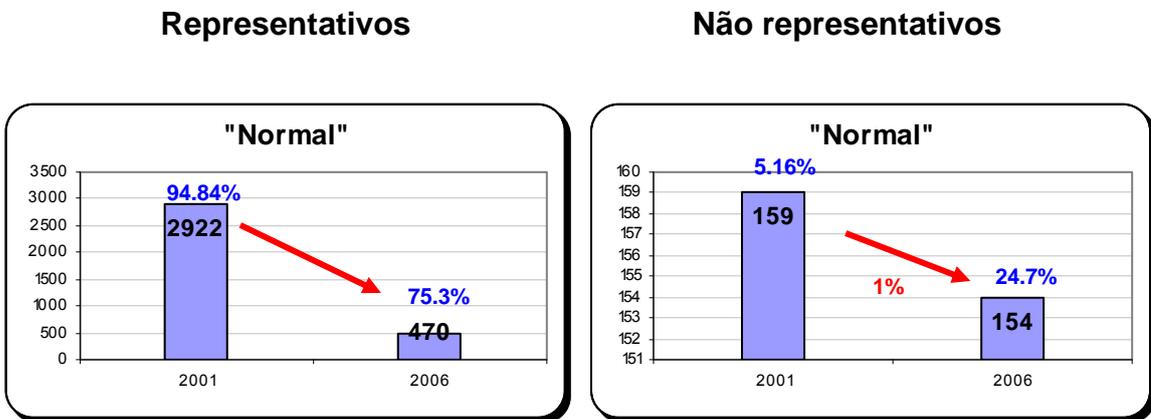


Gráfico 5: Evolução dos esfregaços normais, durante 2001 e 2006, em laudos colpocitológicos oncológicos com e sem representatividade da JEC

6 DISCUSSÃO

A qualidade da amostra citológica tem um papel importante no diagnóstico de lesões precursoras do câncer do colo uterino, e havendo condições técnicas que proporcionem avaliar, documentar e diagnosticar tais alterações é possível a leitura adequada do esfregaço citológico como uma arma a mais no combate a esse tipo de neoplasia.

No presente estudo foi possível obter resultados até mesmo melhores do que de outros autores, os quais estudaram amostras semelhantes às nossas (tabela 11). Quando foi verificado se existia representatividade em nossos laudos de colpocitologia oncológica, seja pela presença de células metaplásicas, endocervicais ou ambas, essas células estavam ausentes em 4,0% da amostra total, ou seja, 96,0% dos esfregaços colpocitológicos oncológicos exibiam representatividade da junção escamocolunar (JEC), conforme tabelas 2, 3, 4, 8, 9 e 10.

Pelos resultados encontrados em nosso estudo, ratificou-se a importância em identificar tais células no esfregaço colpocitológico oncológico e, sobretudo, perceberam-se as alterações que, muitas vezes, costumam advir juntamente com elas.

Resultado somente superado por Shermann *et al.* (1993), que observaram a ausência destas em apenas 3,8% de seu material de estudo, provavelmente porque utilizaram estritamente os critérios estabelecidos em Bethesda.

Vooijs (1985) encontrou valores superiores (10%) provavelmente em virtude de ter empregado a Classificação de Papanicolaou, pois até então não haviam sido demonstrados os conhecimentos propostos e formulados por Bethesda para melhorar a definição e clareza do laudo colpocitológico oncológico.

Se acompanharmos cada ano estudado separadamente, vamos observar que durante 2001 a porcentagem de esfregaços não representativos foi de 5,4% e em 2006 foi de 3,3%. Provavelmente essa diferença se deve ao fato de os profissionais, tanto do laboratório de anatomia patológica encarregados da leitura dos esfregaços como aqueles comprometidos com o processo de colheita, estarem mais bem ambientados com os critérios e requisitos estabelecidos em Bethesda.

Tabela 11: Estudos publicados que permitiram comparar a presença ou não de representatividade da junção escamocolunar (possuir ou não células endocervicais, metaplásicas ou ambas) em esfregaços colpocitológicos oncológicos

Autor	%		Ano da publicação
	Presença de células endocervicais	Ausência de células endocervicais	
Gondos <i>et al.</i>	90.3	9.7	1972
Elias <i>et al.</i>	93.1	6.9	1983
Vooijs <i>et al.</i>	90.0	10.0	1985
Vooijs <i>et al.</i>	94.3	5.7	1986
Laverty <i>et al.</i>	91.3	8.7	1989
Sherman <i>et al.</i>	96.2	3.8	1993
Selvaggi <i>et al.</i>	91.4	8.6	2002
Carvalho <i>et al.</i>	84.2	15.8	2002
Siebers <i>et al.</i>	90.5	9.5	2003
GAUZA <i>et al.</i>	96.0	4.0	2008

Até o momento, a presença de células metaplásicas e/ou endocervicais para avaliar uma amostra citológica, qualificá-la como adequada e, com isso, obter os componentes necessários para que se tenha uma representatividade fiel e autêntica da zona de transformação do colo uterino, segundo Solomon (2005), é importante

no tocante ao maior número e à qualidade de informações provindas do patologista para o clínico, que, de posse disso tudo, é capaz de mentalizar um raciocínio terapêutico mais adequado para a sua paciente.

Houve associação significativa entre a presença de células metaplásicas, endocervicais ou ambas e o resultado citológico formado pelos laudos contendo neoplasia intraepitelial de baixo e alto graus, ASCUS, processos inflamatórios e normais (sem alterações inflamatórias), $p < 0.001$.

Conforme a tabela 8, na soma total dos casos e a cada ano distinto ficou demonstrado, pelo nosso estudo, haver representatividade da junção escamocolunar, pois quando essas células estavam presentes eram maiores as possibilidades de o patologista verificar, com maior exatidão e suficiência de elementos técnicos, a presença ou ausência de algum tipo de anormalidade epitelial escamosa ($p < 0.001$). Por isso os resultados emitidos continham maior porcentagem de processo inflamatórios ou normais que neoplasia intraepitelial.

Franco *et al.* (2006) demonstraram que, quando estavam presentes células metaplásicas no esfregaço citológico, era menor a frequência de resultados falsos negativos, entretanto, quando coexistiam células metaplásicas e endocervicais, além de ser um indicativo importante da qualidade do esfregaço, diminuía a ocorrência dos falsos negativos.

Outros estudos conduzidos por Gondos *et al.* (1972), utilizando uma série randomizada de 1.883 lâminas revisadas, e por Henry *et al.* (1996), analisando 68.328 esfregaços, puderam determinar a correlação entre qualidade e casos de detecção de anormalidades epiteliais quando estavam presentes células metaplásicas e/endocervicais, sendo 40% a mais no grupo contendo as referidas células quando comparado ao sem.

Vooijs (1985) fez um estudo de corte empregando a Classificação de Papanicolaou, com 85.702 esfregaços citológicos em intervalo de três anos. Os achados de anormalidades epiteliais foram maiores no grupo que continham células endocervicais ($p < 0.0001$) e na faixa etária compreendida de 35 a 44 anos. Elias *et al.* (1983) e Mintzer *et al.* (1999) também encontraram resultados semelhantes.

Na neoplasia intraepitelial escamosa, quando presentes elementos que representam a junção escamocolunar, há uma correlação estatística significativa ($p < 0.001$); na ausência destes, a porcentagem, somando-se neoplasia intraepitelial de baixo e alto graus, chegou a 0.5%. Duplicou em 2006, talvez pelo aumento numérico do número de casos.

A análise comparativa entre cada ano, avaliando os esfregaços alterados (baixo grau, alto grau e ASCUS), revelou: os esfregaços contendo lesão intraepitelial de baixo grau mantiveram-se praticamente inalterados em 2006, em termos absolutos, porém, diminuiu cerca de seis vezes em relação aos não representativos do mesmo ano.

Em termos absolutos, os esfregaços contendo lesão intraepitelial de alto grau duplicaram em 2006 e o ASCUS quadruplicou no mesmo ano. Os esfregaços não representativos permaneceram inalterados em ambos os grupos (alto grau e ASCUS). Isso pode ter ocorrido em virtude do aumento circunstancial de esfregaços (aumento da demanda) em 2006, como também da maior experiência do patologista em detectar uma anormalidade citológica. Siebers *et al.* (2003) analisaram 180.264 esfregaços colpocitológicos, determinaram a prevalência de casos com lesão escamosa em mulheres com um componente endocervical

versus mulheres com esfregaço sem esse componente e estimaram a verdadeira prevalência de tais lesões.

As anormalidades escamosas ocorreram menos frequentemente quando não existia componente endocervical, presença de células endocervicais ou elementos da zona de transformação do colo uterino. Quando esses componentes estavam presentes, havia três vezes mais chance de se verificar uma lesão intraepitelial em todas as faixas etárias analisadas (30 a 59 anos), com exceção de mulheres acima de 60 anos, em que eram evidentes as proximidades da junção escamocolunar intracanalicular e houve dificuldades em se detectar tais grupamentos celulares (SIEBERS *et al.*, 2003). Informação que ficou, também, comprovada em nossos resultados, pois a partir de 50 anos de idade foram maiores as possibilidades de não haver elementos da zona de transformação do colo uterino (tabela 4) ($p < 0.001$).

Hirsch *et al.* (1999) encontraram valores parecidos com os nossos, porém identificaram maior número de discariose. Bos *et al.* (2001), à semelhança de Siebers (2003), observaram duas vezes mais esfregaços alterados quando estavam presentes componentes da zona de transformação do colo uterino; fato também comprovado por Vooijs *et al.* (1985), visto que esses pesquisadores demonstraram haver três vezes mais em neoplasia intraepitelial de alto grau.

É possível que esses resultados tivessem ocorridos pela baixa sensibilidade do exame de Papanicolaou nos esfregaços analisados por tais autores, quando estavam ausentes as células endocervicais e, por conseguinte, não se detectou alguma anormalidade escamosa, como era esperado.

Uma situação que preocupa é ausência de componentes da zona de transformação. Roberson *et al.* (2002) justificaram tal fato dizendo que isso

poderia acontecer tanto em decorrência do preparo do esfregaço citológico, seja na coleta, na busca por obter maior e melhor quantidade de células, como no laboratório, durante a fixação ou coloração das lâminas.

Nasser *et al.* (2003) descreveram um estudo no qual mostraram casos de LSIL que, ocasionalmente, continham células sugestivas de HSIL mas que não eram suficientes para se firmar o diagnóstico em razão da inexistência de outros elementos técnicos que favorecessem um raciocínio mais apurado. Ao serem revistos os esfregaços, concluíram que as atipias mais indicativas de HSIL foram aquelas encontradas em células escamosas (62%).

Mintzer *et al.* (1999) encontraram uma proporção de ASCUS em relação à neoplasia intraepitelial três vezes maior (1.7%/0.5%), à semelhança de nossos resultados, os quais guardaram uma certa proporção entre ASCUS/neoplasia intra-epitelial em 2001 (1.7/0.5) e 2006 (0.7/1.1) - soma total 2001 e 2006 (1.1/0.9), $p < 0.001$.

Os mesmos autores perceberam que, quanto melhor a qualidade do esfregaço citológico (presença de elementos da junção escamocolunar, como células endocervicais e/ou metaplásicas), maior a frequência de anormalidades como atipias em células escamosas e até mesmo SIL. Porém isso não indicava que havia maior probabilidade de se encontrar uma anormalidade citológica quando comparados aos esfregaços com ausência dessas células (MINTZER *et al.*, 1999).

Davey *et al.* (2004) evidenciaram que essa proporção estava entre 1.5 e 2.0. O Sistema Bethesda recomenda que o percentual de ASCUS não supere 5% a 6% do número total de casos de um laboratório ou duas a três vezes o número de casos de lesões intra-epiteliais escamosas diagnosticadas durante um ano em um

determinado serviço (KURMANN, 2002; SEBASTIÃO *et al.*, 2004; ELEUTÉRIO JR. *et al.*, 2000; THULER, ZARDO, ZEFERINO, 2007). Também o Colégio Americano de Patologistas (CAP) recomenda que a razão entre ASCUS e neoplasia intraepitelial seja útil para comparações interlaboratoriais, visto que o número de lesões em células escamosas varia muito entre laboratórios (COMMISSION ON LABORATORY ACCREDITATION, 2006).

Quando se associou ASCUS à presença de células metaplásicas, endocervicais ou ambas, tal correlação foi estatisticamente significativa ($p < 0.001$).

Na presença de ambas as células, ocorreu o maior número de laudos contendo ASCUS, em ambos os anos analisados. ASCUS com ausência de representatividade perfaz 0.5% do total analisado e por ano distinto.

A associação de atipias em células metaplásicas com lesão intraepitelial de alto grau tem sido descrita, e uma prova disso foi o estudo conduzido por Sheils e Wilbur (1997), em que analisaram casos contendo ASCUS nos quais se identificou HSIL quando estavam presentes células metaplásicas maduras (42%) e imaturas (60%). Os pesquisadores concluíram que ASCUS em presença de células metaplásicas predispõe a um risco aumentado para SIL ou até mesmo HSIL.

Esse fato foi confirmado por Siebers (2003), que relatou a prevalência de LSIL em 0.39 e HSIL 0.36, quando havia um componente endocervical presente no esfregaço. Outros autores como Cachmore (1997), Dufloth *et al.* (2005), Veiga *et al.* (2006) também encontraram valores semelhantes.

Eleutério Jr. *et al.* (2000) atribuíram várias causas para o encontro de ASCUS em esfregaços citológicos, que vão desde processos benignos até invasivos, estes últimos mais raramente. Tal achado, em laboratório, não deve

exceder a três vezes a prevalência das lesões intraepiteliais escamosas, sob pena de um provável sobrediagnóstico (ELEUTÉRIO JR.; ALMEIDA, 2000).

Cerca de 10% a 45% dos casos de ASCUS tornar-se-ão lesão intraepitelial com o seguimento durante seis a 12 meses (ELEUTÉRIO JR.; ALMEIDA, 1997).

No presente estudo, somente no ano de 2001, foram obtidas proporções acima de três vezes o número de ASCUS em relação à neoplasia intraepitelial escamosa (1.7/0.5).

Martins (*apud* RIBALTA, 2005) admite que cerca de 10% a 15% das pacientes com ASCUS tenham, na verdade, lesão de alto grau ou câncer. Além disso, o diagnóstico citológico de ASCUS precede, em mais de 50% das vezes, ao de lesão de alto grau (MARTIN, *apud* RIBALTA, 2005).

Veiga *et al.* (2006), estudando a prevalência de lesões intraepiteliais e câncer do colo uterino, encontraram 12% entre as mulheres com diagnóstico citológico de ASCUS.

Mitchell e Medley (1995) analisaram 60.000 esfregaços, em estudo de caso corte, com uma população com idade entre 20 e 69 anos de idade. Eles pesquisaram a incidência citológica de lesões de alto grau mediante o *estatus endocervical* (presença de células endocervicais).

A análise longitudinal não mostrou haver diferença significativa entre a incidência de casos de lesões de alto grau nos grupos contendo células endocervicais e aqueles em que as referidas células estavam ausentes. Porém houve diferença expressiva entre a prevalência de lesões de alto grau no grupo contendo células endocervicais e o grupo que não as continha. Foi maior o encontro de HSIL em esfregaços contendo células endocervicais, porém a falta

destas não determinou maior número de alterações do tipo alto grau (SHINGLETON *et al.*, 1975; MITCHELL, MEDLEY, 1995; PATNICK, 1997; BOS *et al.*, 2001).

Em nosso estudo, tanto HSIL como LSIL tiveram esfregaços representativos quase na totalidade, uma vez que o somatório desses casos em que não se encontravam células metaplásicas e/ou endocervicais (sem representatividade da junção escamocolunar) foi de 0.5% (tabela 8), $p < 0.001$.

Quanto à idade, verificamos que a maior parte dos laudos era composta por mulheres pertencentes à faixa etária compreendida entre 20 e 40 anos, 71,5% em 2001, 70.5% em 2006, e na soma total (2001+2006) 70.9%.

Abaixo de 50 anos é mais comum a possibilidade de se detectar maior porcentagem de mulheres que possuam, em seus laudos colpocitológicos oncológicos, a presença de células metaplásicas, células endocervicais ou ambas, uma vez que se trata de pessoas em uma faixa etária não idosa que, muitas vezes, se encontram na fase de pré-menopausa, em que a junção escamocolunar está sobre o orifício cervical externo ou próximo deste, o que facilita o encontro das referidas células. Já em mulheres acima de 50 anos, provavelmente por o orifício cervical externo localizar-se para dentro do canal endocervical e em virtude da deficiência estrogênica, pode haver retração da junção escamocolunar para o seu interior provocando a inversão. É possível, então, explicar a ocorrência de um número maior de ausências de ambas as células ou, até mesmo, o encontro de laudos referindo a presença de células metaplásicas ou endocervicais porém em menor número, quando se compara com mulheres abaixo de 50 anos.

Bernard Gondos *et al.* (1972), utilizando um esfregaço único da junção escamolunar, fizeram uma revisão em série randomizada de esfregaços colpocitológicos oncológicos. Os pesquisadores encontraram células metaplásicas

e/ou endocervicais em 90.3% dos casos e ausência em 9.7%; nas mulheres abaixo de 45 anos de idade, 92.5% dos esfregaços possuíam as referidas células. Entre 45 e 54 anos em 64% e de 55 a 64 anos em 62%, acima dessa idade em 52%.

Provavelmente tenha sido esse um dos primeiros estudos que focou a necessidade de obterem-se esfregaços colpocitológicos com a presença de células metaplásicas e/ou endocervicais, empregando a Classificação de Papanicolaou e encontrando índices superiores aos nossos (GONDOS *et al.*, 1972).

Martin-Hirsch *et al.* (1999) comprovaram que mulheres na pós-menopausa possuíam menos células endocervicais em seus esfregaços citológicos, quando comparadas a mulheres jovens. Neoplasia intraepitelial também foi vista com menor frequência em mulheres na pós-menopausa (MARTIN-HIRSCH *et al.*, 1999), fato também observado por Kotaska e Maticic (2003) em um estudo de caso-controle.

É necessária maior vigilância entre as mulheres com mais de 50 anos de idade, pois é de conhecimento geral a ocorrência de neoplasia intraepitelial em suas formas mais avançadas; até mesmo o câncer do colo uterino é de maior incidência à medida que aumenta a idade das pacientes, uma vez que o diagnóstico é tardio e a história natural do câncer do colo uterino é longa. (WATINE, 2002; INCA, 2007; WIENER *et al.*, 2007).

Com essa sumária revisão da literatura, acreditamos ter contribuído para demonstrar a utilidade e a importância na interpretação da presença de células metaplásicas e/ou endocervicais nos esfregaços colpocitológicos oncológicos, sustentando a ênfase da recomendação adotada para tal conduta nos programas de rastreamento para o câncer do colo uterino, seja pelos órgãos oficiais, seja pela prática clínica independente pois, uma amostra citológica sem

representatividade aumenta o risco de não se diagnosticar, por exemplo, uma lesão pré neoplásica. (KIVLAHAN, INGRAM, 1986; WIENER, 2007; THULER, ZARDO, ZEFERINO, 2007).

Quando presentes, as células metaplásicas e/ou endocervicais favorecem a ilustração e a demonstração de que a zona de transformação do colo uterino esteve bem representada, contribuindo para a construção de melhor informe para o clínico assistente, que contará com mais um importante dado para a definição da mais adequada proposta terapêutica (KIVLAHAN, INGRAM, 1986; DUFLOTH *et al.*, 2005; FRANCO *et al.*, 2006; VEIGA *et al.*, 2006).

Finalmente observamos que nossos resultados demonstraram que a presença de células metaplásicas e/ou endocervicais no esfregaço colpocitológico oncológico foi um “indicador de qualidade” importante na amostra citológica, bem como desempenhou um destacado papel no estudo de uma região com alta prevalência de lesões neoplásicas e pré neoplásicas do organismo feminino.

CONCLUSÕES

1. Houve representatividade da junção escamocolunar (presença de células metaplásicas e/ou endocervical) nos esfregaços estudados.
2. Houve associação entre a presença de células metaplásicas e/ou endocervicais (satisfatórias) e o diagnóstico citológico (esfregaços normais, ASCUS, neoplasia intraepitelial de baixo e alto graus);
3. Mulheres com idade inferior a 50 anos têm maiores possibilidades de serem diagnosticadas à colpocitologia oncológica, com esfregaços normais, contendo ASCUS ou neoplasia de baixo ou alto graus quando estes contiverem células metaplásicas e/ou endocervicais;
4. Em 2006 houve melhores resultados em relação a 2001 no tocante ao aumento do volume da amostra, menor porcentagem de esfregaços contendo ASCUS e de esfregaços com ausência de ambas as células (metaplásicas e/ou endocervicais). Isto demonstra que a revisão de 2001, no Sistema Bethesda, contribuiu para melhoria dos dados encontrados em 2006.

APÊNDICE

APÊNDICE 1 - Instrumento de coleta de dados.

LISTA DE CHECAGEM:

LAUDO INSATISFATÓRIO: **SIM** **NÃO**

RESULTADO ATRÓFICO: **SIM** **NÃO**

RESULTADO CARCINOMA: **SIM** **NÃO**

RADIOTERAPIA PRÉVIA: **SIM** **NÃO**

(SE A RESPOSTA FOR “SIM” A QUAISQUER DAS QUESTÕES ACIMA, O CASO DEVE SER EXCLUÍDO)

NÚMERO DO CP:

IDADE DA PACIENTE:

REPRESENTATIVIDADE DA JEC NO ESFREGAÇO:

PRESENÇA DE CÉL. METAPLÁSICAS: **SIM** **NÃO**

PRESENÇA DE CÉL. ENDOCERVICAIS: **SIM** **NÃO**

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO:

NORMAL:

ASCUS:

LESÃO DE BAIXO GRAU:

LESÃO DE ALTO GRAU:

CÂNCER INVASOR:

ANEXOS

ANEXO 1 - **Papanicolaou Technique**: Approved Guideline (NCCLS document GP 15 –A)

Para a realização do exame colpocitológico oncológico, é necessário um ambiente que possua todo o material ginecológico básico: mesa ginecológica, toalhas de mesa, camisola para paciente, espéculos de diferentes tamanhos, pinça Cheron, lâminas de vidro, fixador (álcool ou similar), lápis preto, água ou solução fisiológica, gazes, algodão e espátula de Ayre.

Com o intuito de fazer com que uma amostra citológica possa ser observada ao microscópio, é necessário que esta esteja em boa qualidade; isso dependerá dos procedimentos de coleta, fixação e transporte até o laboratório.

O primeiro passo do exame consta na identificação da(s) lâmina(s) com as iniciais da paciente a lápis na porção fosca.

Em seguida, identifica-se o tubete ou a caixa porta lâmina(s) com o nome completo e a idade da paciente.

Embora seja possível realizar a coleta de amostras para colpocitologia com a paciente em variadas posições, é preferível que a mulher esteja na posição conhecida como dorsolitotomia ou dorsossacral, colocada sobre o dorso, com as nádegas na extremidade da mesa, estando os quadris e os joelhos completamente fletidos e os pés apoiados em alças. A seguir, um espéculo estéril de tamanho apropriado a cada tipo de mulher é inserido cuidadosamente na vagina, evitando pressionar a parede anterior da vagina, pois nesse lugar se encontram estruturas sensitivas que podem produzir dor.

Água pode ser utilizada para lubrificar o espéculo. É inapropriado o uso de cremes ou pomadas para lubrificá-lo. O espéculo deve ser posicionado de tal modo que o colo do útero apareça por inteiro na extremidade das pás do espéculo para

uma adequada coleta da amostra. Uma grande torunda de gase ou algodão preso a uma pinça é freqüentemente necessária para auxiliar o posicionamento correto do colo uterino.

É importante um esfregaço que não esteja obscurecido por hemorragia, muco ou exsudato inflamatório. Após o correto posicionamento do espéculo na vagina, caso houver excessiva quantidade de muco ou outro tipo de corrimento, este deve ser cuidadosamente removido, colocando-se uma pequena compressa de gaze sobre o colo uterino, retirando-a após a secreção ter sido absorvida por embebiamento. O colo uterino não deve ser lavado com soro fisiológico, pois qualquer lavagem ocasionará esfregaços citológicos com poucas células e, portanto, amostras insatisfatórias. Toda amostra deve ser obtida antes da aplicação de ácido acético, lugol ou azul de toluidina.

Com a ponta redonda da espátula de Ayre colhe-se a secreção do fundo de saco vaginal posterior e, rapidamente, esfrega-se de maneira uniforme sobre a metade da lâmina. Imediatamente após a colheita do material de fundo de saco, usa-se a ponta irregular da espátula de Ayre centrando a parte mais alta no orifício cervical externo e rodando a parte mais baixa da espátula em toda a extensão da mucosa cervical de maneira delicada para evitar sangramento. Em seguida, esfrega-se o material obtido no restante da lâmina, em sentido perpendicular ao esfregaço anteriormente colhido do fundo de saco vaginal.

Uma vez colhido o material, este precisa ser espalhado sobre a lâmina de forma regular, formando um esfregaço fino sobre ela. Toda a superfície da espátula ou da escova deve encostar na lâmina para fazer o esfregaço. O movimento para confecção do esfregaço deve ser delicado, porém firme e em um só sentido. É

necessário evitar movimentos circulares, pois freqüentemente causam artefatos com amassamento e distorções das células, dificultando a análise do material obtido.

Em casos de esfregaços muito espessos é preferível que se façam duas ou três lâminas. A espessura do esfregaço também é fator determinante para uma análise adequada do material. Esfregaços espessos não permitem uma boa leitura da lâmina.

Imediatamente após a confecção dos esfregaços é feita a imersão da lâmina no fixador citológico procurando cobrir totalmente a área contendo o esfregaço obtido. Pode-se usar, também, como fixador o *spray* contendo a solução fixadora de Papanicolaou. É muito importante que o material seja fixado imediatamente para que se evitem artefatos de dessecação, os quais também prejudicam muito a análise do material.

É preenchido a requisição médica, que deverá ser encaminhada ao laboratório citológico, com o maior número de informações possível a serem obtidas da paciente. O preenchimento do nome da mãe da paciente é requisito exigido pela portaria do Ministério da Saúde 3.947, de 25 novembro de 1998, que tem como objetivo evitar a confusão entre pacientes que tenham o mesmo nome (homônimos).

Requisitos prévios à realização da coleta do exame são necessários como: a mulher não feito uso de duchas ou medicamentos intravaginais nas últimas 48 horas, não ter tido relação sexual nas últimas 24 horas e não estar no período menstrual.

ANEXO 2 - Autorização da Editora Revinter Ltda. para obtenção de imagens

EDITORA REVINTER
Rua do Matoso, 170 - Tijuca
20270-130 - Rio de Janeiro - RJ
Tel: 55 21 2563-9700 - Fax: 55 21 2563-9701
livraria@revinter.com.br
www.revinter.com.br



AUTORIZAÇÃO

Autorizamos o uso das figuras 3-1, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8 e 3-9, apresentadas no capítulo 3 da obra *Colo Uterino*, primeira edição, ISBN 85-85228-90-3, de autoria de Edgar da Rosa Ribeiro, publicada em 1994 pela Livraria e Editora Revinter Ltda, na dissertação *A Representatividade da Junção Escamocolunar em Esfregaços Colpocitológicos Oncológicos Normais e com Lesão Intraepitalial*, de autoria de José Eduardo Gauza.

Rio de Janeiro, 26 de maio de 2008

Renata Barcellos Dias
Assistente da Diretoria

ANEXO 3 - Sistema Bethesda de 2001 (KURMAN, 1997; KURMAN, 2002; SOLOMON, 2004).

Tipo de Amostra:

Indicar um esfregaço Papanicolaou convencional *versus* uma citologia em meio líquido *versus* outros.

Adequação da Amostra:

Satisfatório para avaliação (descrever presença ou ausência de componentes endocervicais/zona de transformação e quaisquer outros indicadores de qualidade, por exemplo, parcialmente obscurecido por sangue, inflamação etc.).

Insatisfatório para avaliação (especificar o motivo).

- Amostra rejeitada/ não processada (especificar o motivo);
- Amostra processada e avaliada, mas insatisfatória para avaliação de anormalidade epitelial porque (especificar o motivo).

Categorização Geral (opcional):

Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade.

Outras: Ver interpretação/ Resultado (por exemplo, células endometriais em mulher ≥ 40 anos de idade).

Anormalidade epitelial celular: Ver interpretação/Resultado (especificar “escamoso” ou “glandular”, como for adequado).

Interpretação/Resultado:

NEGATIVO PARA LESÃO INTRAEPITELIAL OU MALIGNIDADE: (quando não existe evidência celular de neoplasia, isso deve ser afirmado na categorização geral acima e/ou na seção de Interpretação/Resultado do laudo – se existem ou não organismos ou outros achados não-neoplásicos)

ORGANISMOS:

- *Trichomonas vaginalis*;
- Organismos fúngicos morfológicamente consistentes com *Candida* spp.;
- Desvio na flora sugestivo de vaginose bacteriana;
- Bactérias morfológicamente consistentes com *Actinomyces* spp.;
- Alterações celulares consistentes com o vírus herpes simples.

OUTROS ACHADOS NÃO-NEOPLÁSICOS (descrição opcional; relação não inclusiva):

Alterações celulares reativas associadas a:

- Inflamação (inclui um reparo típico);
- Radiação;
- Dispositivo contraceptivo intra-uterino (DIU).

Estado das células glandulares pós-histerectomia

Atrofia

Outros:

Células endometriais (em mulher \geq 40 anos de idade)

(Especificar se “negativo para lesão escamosa intra-epitelial”)

ANORMALIDADES DE CÉLULAS EPITELIAIS:

CÉLULAS ESCAMOSAS:

Células escamosas atípicas

de significado indeterminado (ASCUS)

não é possível excluir uma HSIL (ASC-H)

Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL)

(abrangendo HPV/displasia leve/NIC 1)

Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL)

(abrangendo: displasia moderada e grave, CIS; NIC 2 e NIC 3)

– com características suspeitas de invasão (se houver suspeita de invasão)

Carcinoma de células escamosas.

CÉLULAS GLANDULARES:

Atípicas

- Células endocervicais (SOE ou especificar nos comentários);
- Células endometriais (SOE ou especificar nos comentários);
- Células glandulares (SOE ou especificar nos comentários).

Atípicas

- Células endocervicais, possivelmente neoplásicas;
- células glandulares, possivelmente neoplásicas.

Adenocarcinoma endocervical *in situ*

Adenocarcinoma endocervical do endométrio extra-uterino sem outras especificações (SOE)

OUTROS TUMORES MALIGNOS (especificar)

Testes Auxiliares:

Fornecer uma breve descrição do método do teste e relatar o resultado, de modo a ser facilmente compreendido pelo clínico.

Revisão Automatizada:

Se o caso for examinado com um equipamento automatizado, especificar o equipamento e o resultado.

Notas Educativas e Sugestões (opcionais):

As sugestões devem ser concisas e consistentes com orientações de acompanhamento clínico publicados por organizações profissionais (referências e publicações relevantes podem ser incluídas).

ANEXO 4. Papel para solicitação de exames colpocitológico oncológico.

	LABORATÓRIO DONA HELENA	Citopatologia - Anatomia Patológica Rua Blumenau, 123 Tel. (0xx47) 451-3415 - Fax: (0xx47) 451-3313 89204-250 - Joinville - Santa Catarina - Brasil
	<hr/>	
Nome: _____		
Telefone p/ contato: _____		
Idade: _____ Tipo Menstrual: _____ Última Regra: ____ / ____ / ____		
• Hormonioterapia	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Tipo _____ _____
• Anticoncepcional	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Obs. _____ _____ _____
• Gestante	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	_____ _____
Informações Clínicas: _____ _____ _____		
Esfregaços: Vaginal <input type="radio"/> Ectocervical <input type="radio"/> Endocervical <input type="radio"/>		
Data da Coleta ____ / ____ / ____		
		_____ Médico
<hr/> Laboratório Dona Helena - Anatomia Patológica - Citopatologia Carlos J. Serapião CRM 7543/SC - Maria J. Serapião CRM 7672/SC - Leonora Z. B. Pope CRM 10504/SC		

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, A. L. L.; ALMEIDA, G. M.; MELO, V. H. Uso de uma espátula de ayre modificada para colheita colpocitológica. **RBGO**, São Paulo, v. 21, n. 6, p. 327-331, 1999.

ALVES, A. L. L. Uso do “swab” de algodão para colpocitologia. **RBGO**, São Paulo, v. 21, n. 7, p. 401-405, 1999.

ANDRADE, J. M. O diagnóstico de células escamosas atípicas em citologia oncológica cervical. **RBGO**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 71-74, 2006.

ASSIS, J. S. Aspectos colposcópicos e histológicos do colo do útero, vagina e vulva em mulheres com colpocitologia oncótica alterada. **RBGO**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 145-158, 1996.

BABES, Aureas. Diagnostique du cancer du col uterin par les frottis. **La Press Medicale**, Paris, v. 36, p. 451-454, 1928.

BRENNAN, S. M. F.; HARDY, E.; ZEFERINO, L. C.; NAMURA, I. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 4, p. 909-914, jul./ago. 2001.

BOS, A. B. *et al.* Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. **AM. J. Clin. Pathol.**, Nova York, v. 115, p. 815-820, 2001.

BOSCH, F. X. *et al.* Risk factors for cervical cancer in colômbia and spain. **Int. J. Cancer**, v. 52, p. 750-758, 1992.

CAMPION, M. J. The adequate cervical smear: a modern dilemma. **J. Fam. Pract.**, v. 34, p. 273-275, 1992.

CARVALHO, N. S. *et al.* Citologia oncológica. Qual a metodologia ideal de coleta? **FEMINA**, v. 30, n. 1, p. 9-12, 2002.

CARVALHO, N. S.; COLLAÇO, L. M. O tocoginecologista, o patologista e o exame de Papanicolaou. **RBGO**, v. 29, n. 8, p. 383-386, 2007.

CASHMORE, R. W. ASCUS: a misnomer. **Acta Cytol.**, v. 41, p. 1.864-1.865, 1997.

COMMISSION ON LABORATORY ACCREDITATION. Laboratory accreditation program: 2006 checklist College of American Pathologists 2006. Disponível em: <http://www.cap.org/apps/docs/laboratory_accreditation/checklist/laboratory_general_october2006.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2008.

COPPLESON, M. **Gynecologic oncology**. Londres: Churchill Livingstone, 1981.

DE PALO, G. **Colposcopia e patologia do trato genital inferior**. Rio de Janeiro: Medsi, 1993.

DAVEY, D. D.; NEAL, M. H.; WILBUR, D. C.; COLGAN, T. J.; STYER, P. E.; MODY, D. R. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 128, n. 11, p. 1.224-1.229, 2004.

DAVEY, D. D.; WOODHOUSE, S.; STYER, P.; STASTNY, J.; MODY, D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy-current laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 124, p. 203-211, Feb. 2000.

DONNE, A. **Cours de microscopique complémentaire dès études médicales, anatomie microscopique et physiologie des fluides**. Paris, 1985.

DREZETT, J. *et al.* Avaliação colpocitológica, colposcópica e histopatológica de 379 colos uterinos com teste de Schiller positivo. **RBGO**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 139-144, 1996.

DUFLOTH, R. M. *et al.* Nuclear alterations of cells and atypical metaplastic cells in cervical smears are predictive criteria of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. **Eur. J. Gynaec. Oncol.**, v. 26, n. 2, p. 186-190, 2005.

DUFOUR, H. M. Meningite sacomateuse diffuse avec envahissement de la moelle et des raciness. Cytologie positive et spécial du liquide céphalorachidienne. **Rev. Soc. Neurol.**, Paris, v. 12, p. 104-106, 1904.

ELEUTÉRIO Jr., J.; ALMEIDA, G. M. Lesões limítrofes do Sistema Bethesda (ASCUS e AGUS): o que realmente significam. **FEMINA**, v. 28, n. 1, p. 21-23, jan./fev. 2000.

ELEUTÉRIO Jr., J.; ALMEIDA, G. M. Sistema Bethesda. Importância no contexto atual. **FEMINA**, v. 25, n. 10, p. 947-952, nov./dez. 1997.

ELEUTÉRIO Jr., J.; CAVALCANTE, D. I. M.; DIAS, M. T. M. P.; ALVES, R. M.; QUEIROZ, G. C.; PROENÇA, A. R. Atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) – estudo de 208 casos. **RBGO**, v. 22, n. 3, p. 135-139, 2000.

ELIAS, A.; LINTHORST, G.; BEKKER, B.; VOOIJS, P. G. The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes. **Acta Cytologica**, v. 27, n. 3, p. 225- 229, 1983.

FAHEY, M. T.; IRWIG, L.; MACASKILL, P. Meta-analysis of Pap test accuracy. **Am. J. Epidemiol.**, v. 141, n. 7, p. 680-689, 1995.

FIDDA, N.; MIRON, J.; RODGERS, W. H.; RADER, A. Impact of the new Bethesda System 2001 on specimen adequacy of conventional cervicovaginal smears. **Diagn. Cytopathol.**, v. 30, n. 4, p. 235-239, 2004.

FRANCO, R.; AMARAL, R. G.; MONTEMOR, E. B. L.; MONTIS, D. M.; MORAIS, S. S.; ZEFERINO, L. C. Fatores associados a resultados falso negativos de exames citopatológicos do colo uterino. **RBGO**, v. 28, n. 8, p. 479-485, 2006.

GONDOS, B.; MARSHLL, D.; OSTERGARD, D. R. Endocervical cells in cervical smears. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 114, p. 833-834, Nov., 1972.

GRAHAM, R. M. Effect of radiation on vaginal cells in cervical carcinoma. I description of cellular changes. II Prognostic significance. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v. 84, p. 153-173, 1947.

GRAHAM, R. M.; VICENT. Memorial Hospital Laboratory Staff: **The cytologic diagnosis of cancer**. Philadelphia: WB Saunders, 1950.

GREENBERG, M. D.; SEDLACEK, T. V.; CAMPION, M. J. Cervical neoplasia: are adjunctive tests to cervical cytology worthwhile? **Clin. Obstet. Gynecol.**, v. 38, p. 600, 1995.

GRIFFITHS, C. T.; SILVERSTONE, A.; TOBIAS, J.; ELIZABETH, B. **Oncologia ginecológica**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1977.

HALBE, H. W. **Tratado de ginecologia**. 2. ed. São Paulo: Roca, 1987.

HEENEN, M.; GALAND, P. The growth fraction of normal human epidermis. **Dermatology**, v. 194, p. 313-317, 1997.

HENRY, J. A. Influence of smear quality on the rate of detecting significant cervical cytologic abnormalities. **Acta Cytol.**, v. 40, n. 3, p. 530-535, May/June, 1996.

HERBERT, A.; JOHNSON, J.; PATNICK, J. Achievable standards, benchmarks for reporting and criteria for evaluating cervical cytopathology. **Cytopathology**, v. 6, p. 301-303, 1995.

HIRSCH, P. M.; LILFORD, R.; JARVIS, G.; KITCHENER, H. C. Efficacy of cervical-smear collection: a systematic review and meta- analysis. **The Lancet**, v. 354, p. 1.763-1.769, Nov.1999.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Cidades- Unidades da Federação (2006)**. Disponível em: <[http:// www. ibge.gov.br/cidadesat](http://www.ibge.gov.br/cidadesat)>. Acesso em: 4 set. 2007.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. **Dados dos registros de base populacional sobre câncer do colo uterino**. 2003. Disponível em: <[http:// www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)>. Acesso em: 1.º abr. 2008.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. Seminário Nacional sobre Nomenclatura e Controle de Qualidade dos Exames Citopatológicos e Prevenção do Câncer Cérvico-uterino. Rio de Janeiro: INCA, 1993

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. **Sistema de informações sobre câncer do colo uterino**. Disponível em: <[http:// www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)>. Acesso em: 10 dez. 2007.

JONES, B. A. Q-probes. Pap smear rescreening data analysis and critique. **College of American Pathologists**, v. 93, p. 103, 1993.

JONES, B. A.; DAVEY, D. D. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 124, p. 672-681, 2000.

JONES, H. W. Impacto of the Bethesda System. **Cancer**, v. 76, p. 1.914, 1995.

KAUFMAN, R. H. Atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion: diagnostic criteria and management. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 175, p. 1.120-1.128, 1996.

JOSTE, N. E. *et al.* Bethesda classification of cervicovaginal smears: reproducibility and viral correlates. **Human Pathol.**, v. 27, n. 6, p. 581-585, 1996.

KIVIAT, N. B.; KOTSKY, L. Do our current cancer control strategies still make sense? **J. Nat. Cancer Inst.**, v. 88, p. 317-318, 1996.

KIVLAHAN, C.; INGRAM, E. Papanicolaou smears without endocervical cells: are they inadequate. **Acta Cytol.**, v. 30, p. 258-260, 1986.

KLINE, T.; NGUYEN, G. K. **Critical issues in cytopathology**. Nova York/Tóquio: Igaku-Shoin, 1996.

KLINE, T. S. **Handbook of fine needle aspiration biopsy cytology**. St. Louis: CV Mosby, 1981.

KOPROWSKA, I. George N. Papanicolaou – as we knew him. **Acta Cytol.**, v. 21, p. 630-638, 1977.

KOSS, L. G. Cervical (Pap) smear. New directions. **Cancer**, v. 71, p. 1.406-1.412, 1993.

KOSS, L. G. **Diagnostic cytology and its histologic bases**. 4. ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992.

KOTASKA, A. J.; MATISIC, J. P. Cervical cleaning improves pap smear quality. **CMAJ**, v. 169, n. 7, Sept. 2003.

KURMAN, R. J.; FERENCZY, A.; WRIGHT, T. C. Precancerous lesions of the cervix. *In*: KURMAN, R. J. **Blaustein's pathology of the female genital tract**. 5. ed. Nova York: Springer, 2002. p. 253-314.

KURMAN, R. J., SOLOMON, D. **The Bethesda System for reporting cervical / vaginal cytologic diagnoses** – definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. Nova York: Springer-Verlang, 1994.

LAVERTY, C. R.; FARNSWORTH, A.; THURLOE, J. K.; BOWDITCH, R. C. The importance of the cell sample in cervical cytology: a controlled trial of a new sampling device. **Med. J. Aust.**, v. 150, p. 432-436, Apr. 1989.

LIEU, D: The Papanicolau smear: its value and limitations. **J. Fam. Pract.**, v. 42, n. 4, p. 391-399, 1996.

LIMA, D. N. O.; CÂMARA, S.; MATTOS, M. G. G.; RAMALHO, R. Diagnóstico citológico de ASCUS: sua importância na conduta clínica. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 38 n. 1 p. 45-49, jan./fev./mar. 2002.

LOEB, L. A. Many mutations in cancer. **Cancer surveys**, v. 28. p. 329-342, 1996.

MANRIQUE, E. J. C.; TAVARES, S. B. N.; SOUZA, N. D. A.; ALBUQUERQUE, Z. B. P.; ZEFERINO, L. C.; AMARAL, R. G. A revisão rápida de 100% é eficiente na detecção de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos cervicais e varia com a adequabilidade da amostra: uma experiência no Brasil. **RBGO**, v. 29, n. 8, p. 408-413, 2007.

MARTIN-HIRSCH, P.; LILFORD, R.; JARVIS, G.; KITCHENER, H. C. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. **The LANCET**, v. 354, p. 1.763-1.769, Nov. 1999.

MARTINS, L. F. L.; THULER, L. C. S.; VALENTE, J. G. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. **RBGO**, v. 27, n. 8, p. 485-492, 2005.

MARTINS, N. V.; RIBALTA, J. C. L. **Patologia do trato genital inferior**. São Paulo: Roca, 2005.

MIGLIORE, G. *et al.* Variation in the assessment of adequacy in cervical smear. **Cytopathology**, v. 12, p. 377-382, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Saúde Brasil 2005** – uma análise da situação de saúde no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. Brasília, 2005. p. 682-693.

MINTZER, M.; CURTIS, P.; RESNICK, J. C.; MORRELL, D. The effect of the quality of Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities. **Cancer Cytopathology**, v. 87, n. 3, p. 113-117, June, 1999.

MITCHELL, H.; MEDLEY, G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. **Cytopathology**, v. 6, p. 368-375, 1995.

MONTENEGRO, R. M.; FRANCO, M. **Patologia: processos gerais**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1999. p. 217-221.

MÜLLER, J. **Über den feineren bau und die formen der frankhaften geschwulste**. Berlim: G. Reimer, 1838.

NAIB, Z. M. **Exfoliative cytopathology**. 3. ed. Boston: Little Brown and Company, 1985.

NANDA, K. *et al.* Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. **Ann. Intern. Med.**, v. 123, n. 10, p. 810-819, 2000.

NASSER, S. M.; CIBAS, E. S.; CRUM, C. P.; FAQUIN, W. C. The significance of the Papanicolaou smear diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. **CANCER**, v. 99, p. 272, 2003.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. **Acta Cytol.**, v. 33, p. 567-575, Dec. 1989.

NCCLS. Papanicolaou technique; approved guideline. NCCLS document. GP 15 – A – USA. v. 14, n. 8, July, 1994.

NETO, A. R.; RIBALTA, J. C. L.; FOCCHI, J.; BARACAT, E. C. Avaliação dos métodos empregados no programa nacional de combate ao câncer do colo uterino do Ministério da Saúde. **RBGO**, v. 23, n. 4, p. 209-216, 2001.

OLIVEIRA, H. C.; LEMGRUBER, I. **Tratado de ginecologia** – FEBRASGO. v. II. Rio de Janeiro: Revinter, 2001.

O'SULLIVAN, J. P. *et al.* A case-control study of true-positive versus false-negative cervical smears in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III. **Cytopathology**, v. 9, n. 151-161, Mar. 1998.

PAIVA, R. M. G. **Manual de normas e rotinas em patologia do trato genital inferior e em colposcopia**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, 1998.

PAPANICOLAOU, G. N. **Atlas of exfoliative cytology**. Cambridge: Harvard University Press, 1963. p. 6.

PAPANICOLAOU, G.N. The diagnosis of early human pregnancy by the vaginal smear method. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 22, p. 436-437, 1925.

PAPANICOLAOU, G. N.; TRAUT, H. F. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 42, p. 193, 1943.

PARASKEVAIDIS, E. *et al.* Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 104, p. 67-69, 2002.

PATNICK, J. Has screening for cervical cancer been successful? **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 104, p. 876-878, 1997.

PINHO, A. A.; MATTOS, M. C. F. I. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 3, p. 225-231, 2002.

PONTÉN, J., GUO, Z. Precancer of the human cervix. *In: Cancer surveys*. Cold spring harbor press for the imperia. Nova York, 1998.

QUINTANA, M. **Das utopias**. 80 anos de poesia. 11. ed. São Paulo: Globo, 2002. p. 77.

QUEIROZ, C. Resultados falso-negativos na citologia cervical: causas e como evitar. **FEMINA**, v. 29, n. 4, p. 211-217, maio, 2001.

REIS, A. F. F.; SILVA, R. J. O.; CAMARGO, M. J.; SILVEIRA, C. M. G. Validade da citologia e da biópsia orientada pela colposcopia no diagnóstico cervical pré-clínico. **RBGO**, v. 21, n. 4, p. 193-200, 1999.

RIBEIRO, R. E. **Biologia e patologia do colo uterino**. Rio de Janeiro: Revinter, 1994.

RICHART, R. M.; WRIGHT, T. C. Controversies in the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. **Cancer**, v. 71, p. 1.413, 1993.

ROBERSON, J.; CONNOLLY, K.; JOHN, K. S.; ELTOUM, I.; CHHIENG, D. Accuracy of reporting endocervical component adequacy – a continuous quality improvement project. **Diagn. Cytopathol.**, v. 27, n. 3, p. 181-184, 2002.

ROSNER, B. **Fundamentals of biostatistics**. 2. ed. Boston: PWS Publishers, 1986. p. 584.

SADEGHI, S. B.; SADEGHI, A.; ROBBY, S. J. Prevalence of dysplasia and cancer of the cervix in a nation wide planned parenthood population. **Cancer**, v. 61, p. 2.359, 1988.

SCHNEIDER, L. M.; SCHNEIDER, V. **Atlas de diagnóstico diferencial em citologia ginecológica**. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. p. 1-77.

SEBASTIÃO, A. P. M. *et al.* Estudo das atipias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer Uterino do Paraná. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 40, n. 6, p. 431-438, 2004.

SELVAGGI, S. M.; GUIDOS, B. J. Endocervical component: is it a determinant of specimen adequacy? **Diagn. Cytopathol.**, v. 26, n. 1, p. 53-55, 2002.

SHEFFIELD, M. V.; SIMSIR, A.; TALLEY, L.; ROBERSON, A. J.; ELGERT, P. A.; CHHIENG, D. C. Interobserver variability in assessing adequacy of the squamous component in conventional cervicovaginal smears. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 119, p. 367-373, 2003.

SHEILS, L. A.; WILBUR, D. C. Atypical squamous cells of undetermined significance: stratification of the risk of association with, or progression to, squamous intraepithelial lesions based on morphologic subcategorization. **Acta Cytol.**, v. 41, p. 1.065, 1997.

SHERMAN, M. E. *et al.* The Bethesda System. Impact on reporting cervicovaginal specimens and reproducibility of criteria for assessing endocervical sampling. **Acta Cytol.**, v. 37, n. 1, p. 55-60, Jan./Feb. 1993.

SHINGLETON, H. M.; GORE, H.; STRAUGHN, J. M.; AUTIN Jr., M.; LITTLETON, H. J. The contribution of endocervical smears to cervical cancer detection. **Acta Cytologica**, v. 19, n. 3, p. 261-264, 1975.

SIBERS, A. G.; LEEUW, H.; VERBEEK, A. L. M.; HANSELAAR, A. G. J. M. Prevalence of squamous abnormalities in women with a recent smear without endocervical cells in lower as compared to women with smears with endocervical cells. **Cytopathology**, v. 14, p. 58-65, 2003.

SINGER, A.; MONAGHAN, M. J. **Colposcopia, patologia e tratamento do trato genital inferior**. Porto Alegre: Artes Médicas;1995.

SOLOMON, D.; NAYAR, R. **Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal** – definições, critérios e notas explicativas. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.

SOUEN, J. S.; SALVATORE, C. A. **Pré-câncer em ginecologia**. São Paulo. Manole, 1981.

SOUZA, J. H. K.; KALIL, I. V.; LEITE, J. M.; GERBER, S. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação interensaio e interobservadores. **RBGO**, v. 26, n. 3, p. 233-240, 2004.

SPIRES, S. E.; BANKS, E. R.; WEEKS, J. A.; BANKS, H. W.; DAVEY, D. D. Assessment of cervicovaginal smear adequacy – The Bethesda system guidelines and reproducibility. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 102, n. 3, p. 354-359, 1994.

STOKCARD, C. R.; PAPANICOLAOU, G. N. The existence of atypical oestrous cycle in the guinea pig – with a study of its histologic and physiological changes. **Am. J. Anat.**, v. 22, n. 2, p. 225-283, 1917.

THULER, L. C. S. Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. **RBGO**, v. 30, n. 2, p. 216-218, 2008.

THULER, L. C. S.; ZARDO, L. M.; ZEFERINO, L. C. Perfil dos laboratórios de citopatologia do Sistema Único de Saúde. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 43, n. 2, p. 103-114, abr. 2007.

TI DBURY, P.; SINGER, A.; JENKINS, D. CIN 3: the role of lesion size in invasion. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 99, p. 583, 1992.

VALDÉS, J. J. C. Citología vaginal: la importancia de la zona de transformación y cómo obtener una muestra adecuada. **Gac. Méd. Méx.**, v. 138, n. 3, p. 259-265, 2002.

VAN der GRAAF, Y.; ZIELHUIS, G. A.; VOOIJS, G. P. Cervical cancer mortality in the Netherlands. **Int. J. Epidemiol.**, v. 17, p. 270-276, 1988.

VEIGA, F. R.; RUSSOMANO, F.; CAMARGO, M. J.; MONTEIRO, A. C. S.; REIS, A.; TRITÃO, M. A. Prevalência das lesões intra-epiteliais de alto grau em pacientes com citologia com diagnóstico persistente de ASCUS. **RBGO.**, v. 28, n. 2, p. 75-80, 2006.

VOOIJS, P. G.; ELIAS, A.; GRAAF, Y. V. D.; BERG, M. P. V. The influence of sample takers on the cellular composition of cervical smears. **Acta Cytol.**, v. 30, n. 3, p. 251-257, 1986.

VOOIJS, P. G.; ELIAS, A.; GRAAF, Y. V. D.; VELING, S. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smear. **Acta Cytol.**, v. 29, n. 3, p. 323-328, May/June, 1985.

WRIGHT, T. C.; KURMANN, R. J.; FERENCZY, A. Precancerous lesions of the cervix. *In*: KURMAN, R. J. Blaustein's Pathology of the female genital tract. 5. ed. Springer, 2002. p. 253-314.

WARD, G. R. **Bedside hematology**. Philadelphia: WB Saunders, 1912.

WATINE, J. Are laboratory investigations recommended in current medical practice guideline evidences? **Clin. Chem. Lab. Med.**, v. 40, p. 252-255, 2002.

WEINSTEIN, G. D.; McCULLOUGH, J. L.; ROSS, P. Cell proliferation in normal epidermis. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 82, p. 623-628, 1984.

WIENER, H. G. *et al.* European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. **Cytopathology**, v. 18, p. 67-78, 2007.

YOUNG, B.; HEATH, J. W. Wheter's functional histology. A text and colour atlas. Female Reproductive System. 4. ed. Nova York: Churchill Livingstone, 2000.

ZEFERINO, L. C.; BEDONE, A. J.; FAÚNDES, A.; OYAKAWA, N. Duração da neoplasia intra-epitelial e do carcinoma invasor do colo uterino: estudo epidemiológico. **RBGO**, v. 20, n. 10, p. 565-569, 1998.

ZEFERINO, L. C. O desafio de reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero. **RBGO**, v. 30, n. 5, p. 213-215, 2008.