

Resultados histopatológicos frente à presença de ASC-US pela citologia de Papanicolaou no rastreamento do câncer cervical

Histopathological results against the presence of ASC-US by Papanicolaou cytology in the screening of cervical cancer

Ednéia Peres Machado¹, Gabriela Livai Fagundes², Andrea Timóteo dos Santos Dec³, Ana Paula Xavier Ravelli⁴

¹ Profa. Assistente – Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). Ponta Grossa, PR, Brasil.

² Acadêmica de Farmácia – Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). Ponta Grossa, PR, Brasil.

³ Profa. Dra. Adjunta – Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG). Ponta Grossa, PR, Brasil.

⁴ Profa. Dra. Adjunta – Universidade Estadual de Ponta Grossa, vinculada ao Departamento de Enfermagem e Saúde Pública. Ponta Grossa, PR, Brasil.

Resumo

Objetivo: Avaliar a correspondência citológica de laudos classificados como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) frente aos seus resultados na histopatologia. **Métodos:** Estudo transversal, quantitativo e descritivo de exames citológicos e histopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero, no município de Ponta Grossa, Paraná, de 2014 a 2020. Foram incluídos neste trabalho os exames citopatológicos que tiveram seguimento com anatomopatologia. Os dados foram extraídos do SISCAN. **Resultados:** Sendo ASC-US dúvida citológica, teoricamente deveria corresponder, no máximo, à histologia NIC I, e este estudo observou que mais de 50% dos resultados ASC-US remeteram ao seguimento histológico NIC II/NIC III com ou sem extensão glandular. **Conclusão:** O diagnóstico citológico ASC-US pode causar um impacto negativo para a saúde da paciente. Portanto, é crucial a discussão dos vários fatores que influenciam o diagnóstico citológico ASC-US e sua correspondência com o teste de papilomavírus humano (HPV).

Palavras-chave: Células Escamosas Atípicas do Colo do Útero; Teste de Papanicolaou; Neoplasias do Colo do Útero

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the cytological correspondence of reports classified as ASC-US against their results in histopathology. **Methods:** Cross-sectional, quantitative and descriptive study of cytological and histopathological exams in the screening of cervical cancer in the city of Ponta Grossa, Paraná, from 2014 to 2020. The cytopathological exams that were followed up with anatomopathology were included in this work. Data were extracted from SISCAN. **Results:** As ASC-US is cytologically doubtful, theoretically it should correspond to at most the NIC I histology, and this study observed that more than 50% of the ASC-US results referred to the NIC II/NIC III histological follow-up with or without gland extension. **Conclusion:** The ASC-US cytological diagnosis can have a negative impact on the patient's health. Therefore, it is crucial to discuss the various factors that influence ASC-US cytological diagnosis and its correspondence with the HPV.

Keywords: Atypical Squamous Cells of the Cervix; Papanicolaou Test; Uterine Cervical Neoplasms

Correspondência

Ednéia Peres Machado

E-mail: edpmach@gmail.com

INTRODUÇÃO

Segundo a estimativa mundial, em 2018 ocorreram 18 milhões de casos novos e 9,6 milhões de óbitos por câncer. Neste contexto, o câncer do colo do útero foi o quarto mais frequente, com uma estimativa de 570 mil casos novos, representando 3,2% de todos os cânceres.⁽¹⁾ Na população brasileira, entre 2020 e 2022, é estimada a ocorrência de 625 mil casos novos de câncer. Desse total, estima-se que 16.590 serão de câncer do colo do útero, caracterizando o quarto mais incidente, atingindo 7,4% das mulheres no país.⁽²⁾

No Brasil, os indicadores do Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero e Mama são acompanhados pelo Sistema de Informação do Câncer (SISCAN), cujo trabalho de rastreamento do câncer do colo do útero apoia-se no exame convencional de Papanicolaou.⁽³⁾ Os laudos são baseados no Sistema Bethesda,⁽³⁾ cuja proposta terminológica visa à comunicação adequada, relevante para o clínico, reprodutível e adaptável à grande variedade de laboratórios e configurações geográficas integrando-se aos avanços da prática laboratorial.⁽⁴⁾

O Sistema Bethesda classifica a lesão intraepitelial escamosa (SIL) em duas gradações: baixo (LSIL) referente a NIC I, e alto grau (HSIL), referente a NIC II, NIC III/*in situ*, e carcinoma invasor (CA). Essa classificação de lesão celular busca refletir os diferentes estados biológicos na infecção pelo HPV de acordo com lesões celulares significativas para maior risco de transição para pré-câncer e câncer.⁽⁴⁾ As limitações inerentes à interpretação morfológica receberam destaque no Sistema Bethesda com a introdução do termo ASC-US, atipia em células escamosas de significância indeterminada e ASC-H, atipia em células escamosas não podendo excluir HSIL. Essa terminologia é considerada adequada para as lesões relacionadas ao HPV, na qual alterações celulares de baixo grau representam infecção transitória e lesões de alto grau uma lesão pré-cancerosa oriunda da persistência viral.⁽⁴⁾

A implantação do termo ASC-US refere-se a alterações celulares duvidosas sugestivas de lesão escamosa de baixo grau, contudo os critérios citológicos são insuficientes para a definitiva interpretação. Além do mais, condições diversas podem promover alterações citológicas do tipo ASC-US como inflamação, secagem ao ar da lâmina, atrofia com degeneração, efeitos hormonais e outros artefatos.⁽⁴⁾

A classificação ASC-US requer a diferenciação do epitélio escamoso em células compatíveis com superficiais ou intermediárias, aumento da relação núcleo-citoplasma, com núcleo aumentado em 2,5 a 3 vezes o tamanho comparado a

uma célula intermediária, com alterações nucleares mínimas que incluem hiper cromasia discreta, distribuição irregular da cromatina, anisocariose discreta, cromatina em grumos, multinucleação, anormalidade nuclear associada à presença de citoplasma denso de tonalidade alaranjada (paraqueratose ou hiperqueratose), presença de alterações sugestivas de coilócitos, como halos perinucleares sugerindo coilócitos incompletos ou mal definidos.⁽⁴⁾

Além disso, ASC-US pode caracterizar-se num achado de células redondas ou ovais com aproximadamente 1/3 do tamanho das células superficiais, comparáveis a células metaplásicas grandes ou células intermediárias de camadas mais profundas. Ressalta-se que a categoria ASC envolve a interpretação do esfregaço como um todo e não a avaliação exclusivamente de células individuais.⁽⁴⁾

A prevalência de ASC-US é frequente em mulheres mais jovens, por isso, ter em mãos os dados clínicos da paciente, como idade e histórico de citologias anteriores, o teste DNA para HPV de alto risco, assim como a revisão microscópica por mais de um citologista, auxilia na interpretação final do exame.⁽⁴⁾ Há uma preocupação quanto aos elevados índices de falsos negativos e positivos, sendo ASC-US as atipias predominantes e em excesso nos diagnósticos citológicos.

De acordo com as recomendações de Bethesda, o percentual de atipias indeterminadas não deve representar 5% do número total de casos de um laboratório, ou duas a três vezes o número de casos de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) no período de um ano em determinado serviço. Por isso, é importante que os laboratórios de citopatologia estejam comprometidos com programas de controle de qualidade sobre laudos citológicos na prevenção do câncer do colo de útero, em busca de melhor qualidade na análise citológica.⁽³⁾

A experiência relata que o termo “significado indeterminado” para ASC-US se mostra adequado já que é uma dúvida citológica que sugere LSIL e que, na histologia, deve corresponder a, no máximo, NIC I. Entretanto, em 10% a 20% dos casos a histopatologia demonstra a presença de NIC II ou NIC III.⁽³⁾ Sendo assim, este trabalho tem por objetivo avaliar a correspondência citológica de laudos classificados como ASC-US frente aos seus resultados na histopatologia.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo e descritivo, no qual foram analisados dados relativos aos exames citológicos e histopatológicos realizados no rastreamento do câncer

do colo do útero no município de Ponta Grossa, Paraná, nos anos de 2014 a 2020. Foram incluídos neste trabalho os resultados dos exames citopatológicos que tiveram seguimento com anatomopatologia. Estes dados foram obtidos do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN). Os dados foram tabulados em planilha Excel® (Microsoft) e a estatística realizada por frequência simples.

A triagem dos dados demonstrou que o algoritmo do rastreamento do câncer cervical apresentou distorções, uma vez terem sido realizados 211 (42%) exames histológicos sem citologia prévia. Assim, este estudo excluiu das análises os casos sem registro de exame citológico anterior à histologia, sendo estabelecido um n=289.

ÉTICA

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa, com Parecer Consubstanciado nº 4.259.158 de 04/09/2020.

RESULTADOS

No município de Ponta Grossa, no período de 2014 a 2020, foram realizados 96.784 exames citopatológicos e 500 (0,52%) histopatológicos, cujos dados detalhados encontram-se na Tabela 1.

Neste trabalho foram analisados os resultados de exames de 289 pacientes que possuíam laudos citopatológicos e histopatológicos. Dos 289 exames citológicos encaminhados para

biópsia no período pesquisado, 87 (30,1%) foram negativos para malignidade. Contudo, ao realizar busca retroativa desses exames, verificou-se que 37 desses resultados negativos realizados no mesmo ano da histopatologia apresentaram laudos citológicos anormais no ano anterior, correspondendo ao que é proposto pelo algoritmo de seguimento de casos positivos no rastreamento do câncer cervical no Brasil. Desta forma, os resultados negativos de fato foram considerados em 50 (17,3%) amostras.

Assim, dos exames citológicos encaminhados para biópsia no período pesquisado, 50 (17,3%) foram negativos para malignidade. Entre os demais 239 foram classificados: 40 (13,84%) ASC-US, 66 (22,84%) ASC-H, 17 (5,88%) LSIL, 115 (39,79%) HSIL e 1 (0,35%) AIS.

Os resultados histopatológicos mostraram que 1 (0,35%) caso foi não conclusivo e 3 (1,05%) casos foram negativos. Dentre as diversas observações foram encontrados 54 (18,7%) casos de cervicite/metaplasia/hiperplasia/pólipo, 17 (5,88%) NIC I, 42 (14,5%) NIC II/extensão glandular foram 152 (52,6%) NIC III/extensão glandular, 17 (5,88%) carcinoma e 3 (1,0%) AIS/*in situ*/invasor.

Sendo ASC-US dúvida citológica, teoricamente deveria corresponder a, no máximo, a histologia NIC I, entretanto este estudo observou que 21, ou seja, mais de 50% dos resultados ASC-US remeteram ao segmento histológico a NICII/NICIII com ou sem extensão glandular.

Foi observado também, e relevante de nota, que 25 amostras (50%) apresentaram alteração histopatológica, das quais 1 (2%) resultou em anatomopatologia NIC I, 22 (44%) citologias negativas resultaram em anatomopatológico com alterações NIC I e NIC II/III com ou sem extensão glandular, 1 (2%) carcinoma cervical e 1 (2%) adenocarcinoma *in situ* (AIS).

Já o diagnóstico citológico ASC-H mostrou-se bastante assertivo frente à histologia, com 51 (77%) dos resultados histológicos correspondendo a NIC II/III, sendo observado também em ASC-H 4 (6,0%) casos de carcinoma cervical e 1 (1,5%) AIS invasor. A correlação entre os exames citológicos e os resultados histopatológicos em número absoluto encontra-se na Tabela 2, e em percentual na Tabela 3.

Das 17 (5,88%) leituras citológicas correspondentes a LSIL, que teoricamente deveriam remeter à NIC I, 3 (17,6%) apresentaram esse resultado histológico esperado e 13 (76,5%) a anatomopatologia relatou NIC II/III com ou sem extensão glandular.

Tabela 1

Total de exames citopatológicos e histopatológicos realizados no município de Ponta Grossa no período de 2014 a 2020

Ano	Exames Citopatológicos	Exames Histopatológicos	
		N absoluto	%
2014	11.731	89	0,76
2015	17.760	124	0,7
2016	19.469	81	0,42
2017	14.964	85	0,57
2018	12.863	44	0,34
2019	13.350	56	0,42
2020	6.647	21	0,31
Total	96.784	500	0,52

Fonte: SISCAN.

Tabela 2

Correlação entre 289 exames citopatológicos e histológicos realizados no município de Ponta Grossa no período de 2014 a 2020 no rastreamento do câncer do colo do útero em números absolutos.

Resultado do Exame Histopatológico	Resultado do Exame Citológico						Total
	Negativo	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	AIS	
Não conclusivo	0	0	0	0	1	0	1
Negativo	1	1	1	0	0	0	3
Cerv/endoc crônica*	2	3	1	0	1	0	7
Cerv/endoc crônica M E**	10	5	3	0	6	0	24
Cerv/endoc crônica H ME***	2	1	1	1	3	0	8
Hiperplasia	2	3	0	0	1	0	6
Pólipo	8	0	0	0	1	0	9
NIC I	1	6	4	3	3	0	17
NIC II	4	6	13	4	12	0	39
NIC II com extensão glandular	0	0	1	1	1	0	3
NIC III	6	3	20	2	20	0	51
NIC III com extensão glandular	12	12	17	6	54	0	101
Carcinoma	1	0	4	0	12	0	17
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	1	0	0	0	0	1	2
Adenocarcinoma invasor	0	0	1	0	0	0	1
Total	50	40	66	17	115	1	289

Fonte: SISSCAN. (*) = cervicite/endocervicite crônica; (**) = cervicite/endocervicite crônica com metaplasia escamosa; (***) = cervicite/endocervicite crônica com hiperplasia e metaplasia escamosa.

Tabela 3

Correlação entre 289 exames citopatológicos e histológicos realizados no município de Ponta Grossa no período de 2014 a 2020 no rastreamento do câncer do colo do útero em porcentagem.

Resultado do Exame Histopatológico	Resultado do Exame Citológico						Total
	Negativo	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	AIS	
Não conclusivo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,35	0,00	0,35
Negativo	0,35	0,35	0,35	0,00	0,00	0,00	1,04
Cerv/endoc crônica*	0,69	1,04	0,35	0,00	0,35	0,00	2,42
Cerv/endoc crônica M E**	3,46	1,73	1,04	0,00	2,08	0,00	8,30
Cerv/endoc crônica H ME***	0,69	0,35	0,35	0,35	1,04	0,00	2,77
Hiperplasia	0,69	1,04	0,00	0,00	0,35	0,00	2,08
Pólipo	2,77	0,00	0,00	0,00	0,35	0,00	3,11
NIC I	0,35	2,08	1,38	1,04	1,04	0,00	5,88
NIC II	1,38	2,08	4,50	1,38	4,15	0,00	13,49
NIC II com extensão glandular	0,00	0,00	0,35	0,35	0,35	0,00	1,04
NIC III	2,08	1,04	6,92	0,69	6,92	0,00	17,65
NIC III com extensão glandular	4,15	4,15	5,88	2,08	18,69	0,00	34,95
Carcinoma	0,35	0,00	1,38	0,00	4,15	0,00	5,88
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	0,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,35	0,69
Adenocarcinoma invasor	0,00	0,00	0,35	0,00	0,00	0,00	0,35
Total	17,30	13,84	22,84	5,88	39,79	0,35	100,00

Fonte: SISSCAN. (*) = cervicite/endocervicite crônica; (**) = cervicite/endocervicite crônica com metaplasia escamosa; (***) = cervicite/endocervicite crônica com hiperplasia e metaplasia escamosa.

O resultado citológico HSIL também apresentou alto percentual de acerto ao remeter o resultado histológico a 87 (75,6%) NIC II/III com ou sem extensão glandular, sendo 3 (2,6%) com confirmação histológica para NIC I e 12 (10,4%) para carcinoma cervical na anatomopatologia. Já o caso de AIS *in situ*, 1 (100%) na citologia teve seu resultado confirmado pela histologia.

Segundo o algoritmo do Ministério da Saúde, no Brasil, o seguimento dos casos positivos deve ocorrer considerando-se a idade da mulher *versus* o resultado do exame citológico, os

quais são encaminhados para colposcopia, e se esta confirmar presença de lesão segue para biópsia, conforme Figura 1.

Na população pesquisada, 266 (92%) mulheres que participaram do rastreio do câncer cervical em Ponta Grossa, Paraná, no período de 2014 a 2020, encontravam-se na faixa etária entre 25 e 64 anos, como preconizado para o rastreio do câncer cervical no Brasil, 20 (6,9%) abaixo dessa faixa etária e 3 (1,03%) acima da mesma. A menor faixa etária foi de 17 anos e a maior 71 anos. Os detalhes dos dados citológicos e histopatológicos frente à faixa etária encontram-se nas Tabelas 4 e 5.

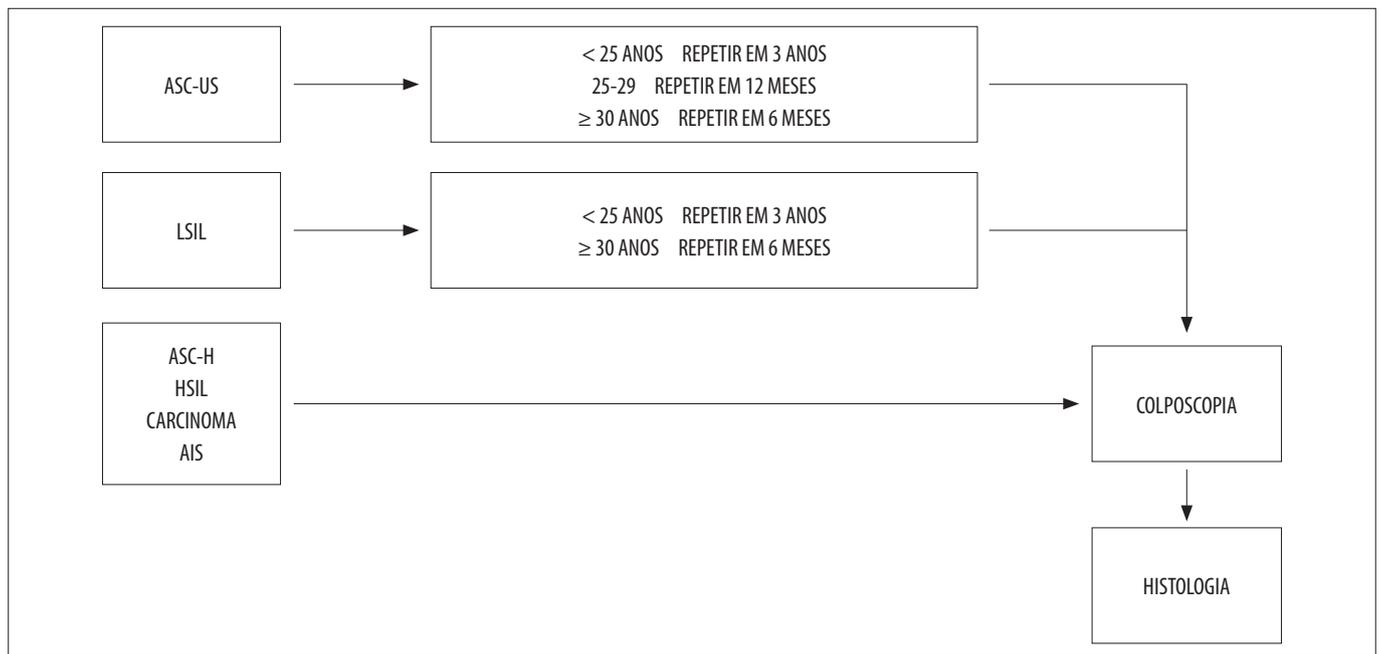


Figura 1

Algoritmo dos casos positivos no rastreio do câncer cervical no Brasil.

Fonte: BRASIL, 2016.

Tabela 4

Resultado do exame citológico segundo a faixa etária da população em estudo.

Exame citológico	< 25 anos		25 a 64 anos		> 64 anos		Total	
	N absoluto	%	N absoluto	%	N absoluto	%	N absoluto	%
Negativo	1	0,35	48	16,61	1	0,35	50	17,30
ASC-US	0	0,00	39	13,49	1	0,35	40	13,84
ASC-H	10	3,46	55	19,03	1	0,35	66	22,84
LSIL	0	0,00	17	5,88	0	0,00	17	5,88
HSIL	9	3,11	106	36,68	0	0,00	115	39,79
AIS	0	0,00	1	0,35	0	0,00	1	0,35
Total	20	6,92	266	92,04	3	1,04	289	100,00

Fonte: SISCAN.

Tabela 5

Resultado do exame histológico segundo a faixa etária da população em estudo.

Exame Histopatológico	< 25 anos		25 a 64 anos		> 64 anos		Total	
	N absoluto	%	N absoluto	%	N absoluto	%	N absoluto	%
Não conclusivo	1	0,35	0	0,00	0	0,00	1	0,35
Negativo	0	0,00	3	1,04	0	0,00	3	1,04
Cervicite/endocervicite crônica	0	0,00	7	2,42	0	0,00	7	2,42
Cervicite/endocervicite crônica com metaplasia escamosa	0	0,00	23	7,96	1	0,35	24	8,30
Cervicite/endocervicite crônica com hiperplasia e metaplasia escamosa	0	0,00	8	2,77	0	0,00	8	2,77
Hiperplasia	0	0,00	6	2,08	0	0,00	6	2,08
Pólipo	0	0,00	9	3,11	0	0,00	9	3,11
NIC I	4	1,38	12	4,15	1	0,35	17	5,88
NIC II	4	1,38	35	12,11	0	0,00	39	13,49
NIC II com extensão glandular	1	0,35	2	0,69	0	0,00	3	1,04
NIC III	5	1,73	46	15,92	0	0,00	51	17,65
NIC III com extensão glandular	5	1,73	96	33,22	0	0,00	101	34,95
Carcinoma	0	0,00	17	5,88	0	0,00	17	5,88
Adenocarcinoma in situ	0	0,00	2	0,69	0	0,00	2	0,69
Adenocarcinoma invasor	0	0,00	0	0,00	1	0,35	1	0,35
Total	20	6,92	266	92,04	3	1,04	289	100,00

Fonte: SISCAN.

Chamou a atenção deste trabalho a precocidade no diagnóstico histológico para NIC III frente a uma citologia ASC-H em paciente de 17 anos, e a presença de adenocarcinoma invasor em paciente de 71 anos, com citologia também para ASC-H.

A presença de ASC-US na citologia foi observada dentro da faixa etária preconizada para o rastreamento e acima desta.

Este estudo observou que dos 40 casos de ASC-US apenas 2 (5%) apresentaram citologia anterior para ASC-US, e nos 17 casos de LSIL apenas 1 (5,9%) apresentou citologia anterior para esta lesão.

Entre os 115 casos de HSIL, foi constatado que 45 (39,1%) pacientes haviam feito exames de rastreamento anuais com três exames anteriores negativos, configurando casos de falsos negativos exclusivamente para HSIL dentro da população estudada. Dos 66 casos de ASC-H, 2 (3,03%) apresentaram três exames citológicos anteriores anuais negativos, configurando no período deste estudo em 1 anatomopatológico NIC III e 1 adenocarcinoma invasor respectivamente para

ASC-H. Assim, no total da população estudada, observou-se 47 (16,3%) casos de resultados citológicos falsos negativos no período de rastreamento realizado nos três anos anteriores.

DISCUSSÃO

Dos exames realizados no rastreamento do câncer cervical analisados nesta pesquisa, 0,5% foram encaminhados para a histologia, percentual abaixo do perfil de estudo realizado em laboratório de referência no rastreamento do câncer brasileiro, cuja necessidade estimada de exames anatomopatológicos correspondeu a cerca de 0,7% a 0,9% das mulheres rastreadas.⁽²⁾ Contudo, deve ser considerado o grave impacto negativo que a pandemia pelo coronavírus acarretou no rastreamento do câncer cervical no município de Ponta Grossa, Paraná, pois em 2020 houve uma queda de 50% do volume de exames.

O algoritmo do atendimento às mulheres no rastreamento do câncer cervical no Brasil, na faixa etária de 25 a 64 anos, prevê o encaminhamento para a colposcopia, de mulheres

com alteração citológica HSIL, ASC-H, AGC, AIS e carcinoma, e mulheres que apresentaram ASC-US e LSIL positivas em repetição de 6 meses a um ano.⁽²⁾

Neste estudo em questão, observou-se que 42% das mulheres que realizaram o exame anatomopatológico não apresentaram exame citológico anterior. Tal fato ocorre em duas situações no município de Ponta Grossa, Paraná: ou a paciente apresentou lesão no colo do útero no momento do exame especular, durante a consulta de enfermagem, e então para agilizar o atendimento foi encaminhada diretamente para a colposcopia, ou são mulheres que iniciaram o atendimento na rede particular e não conseguiram dar continuidade por motivos financeiros, e passaram a receber o atendimento pelo SUS.

Pesquisas têm apontado falhas no seguimento do rastreamento do câncer cervical. Leyden et al.,⁽⁵⁾ nos Estados Unidos, demonstraram que 13% dos insucessos na detecção e triagem de um câncer cervical foram causados por falha de seguimento e que 21% das mulheres atendidas não possuíam nenhum retorno entre a detecção da anormalidade citológica e o diagnóstico de câncer cervical invasivo. No Brasil, Oliveira⁽⁶⁾ verificou em sua pesquisa uma frequência de 40,5% de pacientes sem qualquer tipo de seguimento, após realizarem uma citologia com resultado ASC-US e ASC-H.

Segundo Araújo et al.,⁽⁷⁾ em seu estudo, 41,62% das mulheres com exames citopatológicos classificados como ASC-US/LSIL repetiram a citopatologia em seis meses, frente a 58,38% que tiveram o seguimento ignorado e aproximadamente 15% foram submetidas a colposcopia e biópsia. Já Farias et al.⁽⁸⁾ observaram que das mulheres com alterações no rastreamento e que deveriam fazer acompanhamento em 6 meses, apenas 7,3% retornaram para seguimento e das pacientes que deveriam realizar colposcopia apenas 21,7% o fizeram.

Em estudo retrospectivo de Delabeneta et al., analisaram-se os resultados ASC-US e ASC-H de exames citopatológicos e histopatológicos em um laboratório que atende os municípios do oeste do Paraná, no período de 2016 a 2017, foi observado que 73,2% das mulheres com resultado ASC-US repetiram o exame citológico e, destas, 18% permaneceram com o exame alterado após repetição. Também foi observado que 42,8% das pacientes com ASC-H não seguiram as condutas recomendadas pelo Ministério da Saúde no programa de prevenção do câncer do colo do útero.⁽⁹⁾

ASC-US é um diagnóstico para achados citopatológicos em que as alterações morfológicas celulares não são suficientemente claras para permitir um diagnóstico mais específico à alteração citológica que sugere LSIL. Apesar dos

esforços para fornecer critérios definidos para as alterações morfológicas constituintes de ASC-US, o uso desse termo por vários patologistas pode diferir quanto às alterações citológicas observadas.⁽⁴⁾

Assim, tendo em vista maior precisão e exatidão no exame citológico, normas para o controle de qualidade interno são propostas na literatura. É recomendado que, se a frequência de SIL na prática laboratorial for 2%, a frequência do ASC-US deva ser menor ou igual a 6% e assim a frequência de diagnósticos ASC-US não deve exceder em três vezes a taxa da SIL.⁽¹⁰⁾

Já a dúvida citológica ASC-H refere-se às interpretações citológicas sugestivas de HSIL e são frequentemente associadas a NIC II e NIC III. Bethesda sugere que essa classificação represente menos de 10% de todas as interpretações ASC.⁽⁴⁾

ASC-H pode ser observada como metaplasia imatura atípica, na qual as células apresentam núcleos degenerados, frequentemente irregulares, envolvendo todo o contorno nuclear e hiper cromasia. A classificação ASC-H é apropriada na presença de células marcadamente atípicas nas quais a distinção clara de HSIL ou carcinoma não é possível. Contudo, células endocervicais, endometriais degeneradas e macrófagos podem possuir núcleos que imitem HSIL, implicando interpretações excessivas de ASC-H/HSIL.⁽⁴⁾ Percentuais elevados de ASC (ASC-US e ASC-H) apontam a necessidade de treinamento dos citologistas quanto aos critérios morfológicos dessa categorização citológica.⁽³⁾

No Brasil,⁽³⁾ o Ministério da Saúde, para fins de controle de qualidade, propõe os seguintes cálculos, baseados em: Índice de positividade (IP), cuja categorização considera IP <2% (muito baixa), IP entre 2% e 2,9% (baixa), IP entre 3% e 10% (esperado) e IP acima de 10% para prestadores que podem atender a serviços de referência secundária. Percentual de exames compatíveis com ASC entre os exames satisfatórios (ASC), cujo parâmetro não deve ultrapassar 5%; Percentual de exames compatíveis com ASC entre os exames alterados (ASC/ALT) não deve ser superior a 60%; Razão ASC/SIL (R) não deve ser superior a 3 e Percentual de exames compatíveis com HSIL (HSIL), com parâmetro estabelecido $\geq 0,4\%$.⁽³⁾

Em um levantamento realizado por Yoshizawa et al.,⁽¹¹⁾ no município de Ponta Grossa, esses índices apresentaram-se da seguinte forma: em 2014 – IP 2,27%, ASC 1,44%, ASC/ALT 63,20%, R 1,72 e HSIL 0,31%; em 2015 – IP 1,54%, ASC 0,80%, ASC/ALT 54,77%, R 2,17 e HSIL 0,27%; e em 2016 – IP 1,30%, ASC 0,62%, ASC/ALT 47,6%, R 0,93 e HSIL 0,39%. Assim, alguns problemas relacionados à qualidade no rastreamento do câncer foram observados quanto aos índices de positividade e percentual de HSIL baixos, dentro dos padrões brasileiros de excelência.

Apesar do termo ASC referir-se à dúvida citológica, é inviável citologicamente a exclusão desse termo, por não se enquadrar nem em NILM (negativo para malignidade) nem em SIL (lesão intraepitelial), implicando a diminuição da sensibilidade do teste de Papanicolaou na detecção da lesão pré-câncer.⁽¹²⁾ Nos Estados Unidos, cerca de 45% das mulheres com ASC estão infectadas pelo HPV de alto risco. Igualmente, embora ASC-US sugira LSIL, o termo “significado indeterminado” é adequado pois cerca de 10% a 20% das mulheres com ASC-US apresentam HSIL inexplicito⁽¹³⁾. Neste estudo observou-se que 50% dos resultados ASC-US corresponderam à histologia NIC II/III.

Nos Estados Unidos, cerca de 1/3 das NIC foram descobertas após seguimento de citologia ASC-US,⁽¹⁴⁾ e num estudo de metanálise, foi verificado que, após dois anos de acompanhamento de citologia ASC-US a lesão evolui para HSIL em 7,1% e para carcinoma em 0,25% dos casos. Já a regressão foi observada em 68%, e sendo assim, supõe-se que de 1.000 mulheres com ASC-US uma desenvolverá carcinoma.⁽¹⁵⁾

Em outro estudo nos Estados Unidos que avaliou 33.858 amostras citológicas, foi observado 5,7% de casos com ASC-US e 2,5% casos de LSIL, onde a prevalência de NIC II foi de 4,3% e NIC III foi de 2,2% na citologia com ASC-US.⁽¹⁶⁾

Um estudo realizado em Fortaleza – Ceará mostrou que 12,5% das biópsias de citologias ASC-US e 55,6% ASC-H resultaram em HSIL ou superior.⁽⁶⁾ Já uma revisão realizada nos EUA estimou que 1/3 das NIC foram descobertas após seguimento de um esfregaço anterior com ASC-US.⁽¹⁷⁾ Outro estudo avaliou 111 casos citológicos de ASC-US, cujo seguimento na histologia resultou em 61% NIC, demonstrando a relação de ASC-US com NIC.⁽¹⁸⁾

Um levantamento de resultados ASC-US identificou que 71,7% das mulheres permaneceram no rastreamento, cuja maioria dos resultados posteriores foram NILM, 11,6% mantiveram ASC-US, 5,6% LSIL, 1,9% ASC-H, 1,7% HSIL e 0,8% AGC. O seguimento histopatológico apresentou 13,3% NIC II/III.⁽¹⁹⁾

A citologia ASC-US é mais prevalente em mulheres mais jovens com citologia reflexiva positiva para HPV em comparação com mulheres mais velhas,⁽²⁰⁾ sendo assim o conhecimento simultâneo do resultado HPV de alto risco positivo pode influenciar o citologista na interpretação NILM/ASC-US, por isso a análise e revisão de amostras positivas para HPV de alto risco devem ser realizadas de forma cautelosa e criteriosa.⁽²¹⁾ Contudo, o estudo ALTS relatou que a taxa de positividade de HPV de alto risco foi de 50,6% nos casos ASC-US observados por citologistas experientes.⁽²²⁾

Segundo Abdulaziz et al.,⁽²³⁾ ASC-US é o resultado mais comum na China, e como esta classificação citológica tem uma ampla gama de resultados patológicos finais podendo ser um aviso inicial de NIC de alto grau, os autores recomendam triagem com teste HPV como medida útil de desvio para pacientes com ASC-US, assim como imediata colposcopia como estratégia para lidar com a citologia ASC-US a fim de aumentar a taxa de detecção de lesões cervicais de alto grau ou câncer invasivo.

ASC-H e HSIL são associadas à NIC II e NIC III e cerca de 70% dos resultados HSIL são confirmados para este grau histológico e 2% para carcinoma invasor.⁽⁴⁾ Este estudo observou que 77% dos resultados ASC-H e 75% de HSIL corresponderam à histologia NIC II/NIC III.

Segundo Kinney et al.,⁽²⁴⁾ mais NIC II é detectada no segmento de casos de ASC em relação a HSIL, por ser ASC uma interpretação mais comum. Quando ASC-US e ASC-H são acompanhados de teste positivo para HPV de alto risco, o risco para NIC e carcinoma são de 18% para ASC-US e 45% para ASC-H com HPV positivo.⁽²⁵⁾

Wang et al.⁽²⁶⁾ realizaram um estudo na China envolvendo 250.000 mulheres e correlacionaram a presença de ASC-US com a histologia e teste para HPV. Observaram a presença de 7.001 (2,8%) casos de ASC-US e destes foram positivos para HPV de alto risco 3.459 (49%) amostras. Dentre as mulheres positivas para HPV de alto risco na citologia ASC-US, 683 (19,7%) apresentaram HPV - 16, 209 (2,98%) HPV - 52, 198 (5,72%) HPV - 58 e 194 (5,6%) HPV - 18. Ao correlacionarem a citologia ASC-US HPV positivas, os autores detectaram um percentual de 35,65% de NIC II/III.

Este estudo deparou-se com 8,6% de resultados falsos negativos, devido à presença de 25 citológicos negativos cuja histologia constatou a presença de NIC a AIS *in situ*. O método de Papanicolaou, apesar de amplamente utilizado no rastreamento do câncer cervical, tem sido alvo de muitas críticas em função de sua baixa sensibilidade. A precisão do teste de Papanicolaou permanece controversa, pelo relato de várias metanálises que detectaram sensibilidades bastante baixas do esfregaço de Papanicolaou, na faixa de 20% a 50%.⁽²⁷⁾ Algumas mulheres desenvolvem essa neoplasia, mesmo realizando o exame repetidas vezes, pois as taxas de resultados falsos negativos podem variar de 2% a 50%.⁽²⁸⁾ Consequentemente, acarretando ao sistema de saúde gastos sem resultados devido a erros de coleta, de escrutínio e de interpretação do diagnóstico.⁽²⁹⁾

Resultados falsos negativos ocorrem por erro de amostragem ou preparação – células de interesse não coletadas,

células coletadas, mas não transferidas, células mal preservadas e mal fixadas, falha técnica – inflamação, sangue (2/3 dos resultados falsos negativos).⁽³⁰⁾ Erro de leitura microscópica e interpretação: células atípicas negligenciadas, células classificadas de forma errada (1/3 dos resultados falsos negativos). Vinte por cento do material coletado é transferido para a lâmina, 80% do material restante é descartado.⁽³¹⁾

A porta de entrada das Redes de Atenção à Saúde é a atenção primária, que agrega o rastreio do câncer cervical,⁽³⁾ e o principal profissional que atua na atenção primária, na coleta do material cervicovaginal, é o enfermeiro. Neste contexto, o reflexo da política de expansão da estratégia de saúde da família aumentou consideravelmente a demanda de exames realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), acarretando sobrecarga do número de exames de Papanicolaou, e, como consequência, a delonga no repasse dos resultados dos exames e a coleta de material mal realizada.

Assim, no Brasil foi demonstrado estatisticamente uma crescente quantidade de amostras insatisfatórias para análise citológica, seja pela hipocelularidade, pela ausência de células representativas da junção escamocolumnar (JEC), e pela má fixação do material. Esses fatores diminuem consideravelmente a sensibilidade e especificidade do teste de Papanicolaou, tornando necessárias repetições de exames, tardando o processo de diagnóstico e tratamento dos casos de neoplasia.⁽³⁾

As lacunas na formação dos profissionais que atuam na coleta de material cervical no Sistema Único de Saúde também são uma preocupação. Em estudo realizado por Machado et al. (2021),⁽³²⁾ com participação de 25% dos enfermeiros que atuam na coleta de material cervical no município de Ponta Grossa, 55% dos entrevistados reconheceram que a graduação não supriu as suas necessidades para atuar na coleta de preventivo de Papanicolaou e 70% sentiram-se sobrecarregados em suas funções administrativas e assistenciais.

Frente a essa problemática, a Universidade Estadual de Ponta Grossa, pela atuação do projeto extensionista “Prevenção e educação na atenção à saúde da mulher: coleta de exame Papanicolaou”, tem realizado treinamento teórico-prático junto ao quadro de enfermeiros da Secretaria de Saúde do município, visando a qualidade da amostra cervical. A Universidade Estadual de Ponta Grossa tem por objetivo difundir a extensão por meio de ações voltadas à sociedade, fortalecendo as bases científica, tecnológica e de inovação, norteando-se pelo princípio da indissociabilidade entre o ensino, pesquisa e extensão cooperando com as entidades públicas.⁽³³⁾

Na análise de três Unidades Básicas de Saúde (UBS) que participam do treinamento na qualidade da amostra via extensão da UEPG, observou-se que a sensibilização dessas 25% das UBS do município de Ponta Grossa, no processo de capacitação, beneficiou 4.950 usuárias do SUS pela melhoria na qualidade na coleta de material cervical.⁽³³⁾

CONCLUSÃO

Com objetivo de avaliar a correspondência citológica de laudos classificados como ASC-US frente aos seus resultados na histopatologia, este estudo analisou exames de 289 pacientes do município de Ponta Grossa.

Verificou-se que apenas seis casos apresentaram a correspondência entre ASC-US e NIC I. Observou-se a prevalência de resultados histológicos NIC II e NIC III para o diagnóstico citológico ASC-US.

Portanto, é crucial a discussão dos fatores que podem influenciar o diagnóstico citológico e levar a uma classificação diagnóstica ASC-US com impacto negativo para a saúde da paciente. Fatores como adequabilidade da amostra, seguimento adequado, assim como a capacitação dos profissionais envolvidos na interpretação da lâmina e o controle de qualidade dos laboratórios devem ser observados com critério. Outro ponto importante, como foi discutido no decorrer desse estudo, é a correlação da presença de ASC-US com o resultado do teste para HPV, visto que HPV de alto risco na citologia ASC-US resulta em bom percentual a histologia NIC II/III.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.
2. BRASIL. Ministério da Saúde; Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2020: incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. Brasil, 2019. [Acesso em: 31/03/2020]. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-bhttpsrasil.pdf>>
3. BRASIL. Ministério da Saúde. INCA. Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia. 2. ed., INCA, 2016.
4. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3. ed. New York: Editora Springer; 2015.
5. Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, Mouchawar J, Bischoff K, Yood MU, Gilbert J. Cervical Cancer in Women With Comprehensive Health Care. *J Natl Cancer Inst*. 2005 May 4;97(9):675-83.
6. Oliveira GG. Achados cito-histológicos e genótipos de HPV observados nas células escamosas atípicas de significado indeterminado. Fortaleza. Dissertação – Universidade Federal do Ceará; 2017.

7. Araújo ES, Barbosa FM, Ázara CZS, Ferreira TAM, Tavares SBN, Amaral RG. Avaliação do seguimento de Mulheres com Exames Citopatológicos Alterados de acordo com as Conduas Preconizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil em Goiânia, Goiás. *Rev. Bras. de Cancerologia* 2014;60(1):7-13.
8. Farias ACB, Barbieri AR. Seguimento do câncer de colo de útero: Estudo da continuidade da assistência à paciente em uma região de saúde. *Esc. Anna. Nery Rev. de Enfermagem* 2016;20(4):e20160096. doi: 10.5935/1414-8145.20160096.
9. Delabeneta MF, Costa DB, Plewka J, Santos MA, Turkiewicz M. Seguimento das Atípias Escamosas e Avaliação das Conduas Segundo as Recomendações do Ministério da Saúde. *J. Bras. Patol Med Lab* 2021; v.57, p.1-7.
10. Kurman RJ, Solomon D. *The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses*. New York: Editora Springer; 1994.
11. Yoshizawa DH, Perek KV, Machado EP. Indicadores de qualidade no rastreamento do câncer do colo uterino em Ponta Grossa-PR. In: XIII Semana Acadêmica e Mostra Científica de Farmácia-UEPG; 2017 out. 5; Ponta Grossa.
12. Pitman MB, Cibas ES, Power SCN, Renshaw AA, Frable WJ. Reducing or eliminating use of the category of atypical squamous cells of undetermined significance decreases the diagnostic accuracy of the Papanicolaou smear. *Cancer Cytopathol* 2002; v. 96, n. 3, p. 128-34. [Acesso em: 25 ago. 2021]. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12115299/>>
13. The alts group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; v. 188, n. 6, p. 1383-92. [Acesso em: 25 ago. 2021]. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12824967/>>
14. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-hirsch PPL, Prendiville WJ. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; v. 13, n. 3. [Acesso em: 26 ago.2021]. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543559/>>
15. Jahic M, Jahic E. Diagnostic Approach to Patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Cytologic Findings on Cervix. *Med Arch.* 2016; v.70, n. 4, p. 296-298.
16. Wright Junior TC, Stoler MK, Parvu V, Yanson K, Cooper C, Andrews TC. Risk detection for high-grade cervical disease using Onclarity HPVextended genotyping in women, ≥21 years of age, with ASC-US or LSIL cytology. *Gynecologic Oncology*, 2019; v. 154, p. 360-367.
17. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-hirsch PPL, Prendiville WJ. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; v. 13, n. 3. [Acesso em: 26 ago.2021]. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543559/>>
18. Lima DNO, Câmara S, Mattos MGG, Ramalho R. Diagnóstico citológico de ASC-US: sua importância na conduta clínica. *J. Bras. Patol Med Lab* 2001; v. 38, n. 1, p. 45-9.
19. Rosendo DA, Lorente, S, Santos SM, Canello LM, Etlinger-Colonelli, D. Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US): seguimento de exames analisados no Instituto Adolfo Lutz. *Rev. Bras. Anal. Clin.* 2018; v. 50, n. 3, p. 265-9.
20. Stoler MH, Wright Junior TC, Sharma A, Zhang G, Apple R, Wright TL; Behrens CM, Athena Study Group. The interplay of age stratification and HPV testing on the predictive value of ASC-US Cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol.* 2021; v. 137, p. 295-303.
21. Cormier K, Schaaf M, Hamilton S, Tickman RJ, Perez-reyes N, Sturgis CD. NILM Pap slides from women 30 years of age and older with positive high-risk HPV DNA. Focused rescreening prior to report issuance, an enhanced quality control measure. *Am J Clin Pathol.* 2014; v. 141, n. 4, p.494-500. [Acesso em: 26 ago.2021]. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/24619749>>.
22. Geisinger KR, Yrbin C, Grzybicki DM, Wagner P, Garvin, AJ, Raab SS. Interobserver variability in human papillomavirus test results in cervicovaginal cytologic specimens interpreted as atypical squamous cells. *Am J Clin Pathol.* 2007; v. 128, n. 6, p.1010-1014. [Acesso em: 26 ago.2021]. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcp/article/128/6/1010/1765164?login=true>>.
23. Abdulaziz AMA, Liu J, Sun Y, You X; Cui B, Han S, Zhang Y. Clinicopathologic significance and treatment of ASC-US in cervical cytology. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020 fev; v. 13, n. 2, p. 307-316.
24. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnosis. *Obstet Gynecol.* 1998; v. 91, n. 6, p. 973-6. [Acesso em: 26 ago.2021]. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0029784498000805>>.
25. Schiffman M, Solomon D. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. *N Engl J Med.* 2013; v. 369, p. 2324-31. [Acesso em: 26 ago.2021]. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1210379>>.
26. Wang Z, Gu Y, Wang H, Chen J, Zheng Y, Cui B, Yang X. Distribution of cervical lesions in high-risk HPV (hr-HPV) positive women with ASC-US: a retrospective single-center study in China. *Virology Journal.* 2020; v. 17, n. 1., p. 185-195.
27. Nanda K, Mccrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Hickey DB. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2000; v. 132, n. 10, p. 810-819. [Acesso em: 06 mai.2021]. Disponível em: <<https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/0003-4819-132-10-200005160-00009>>.
28. Tavares SBN, Amaral RG, Manrique EJC, Sousa NLA, Albuquerque ZBP, Zeferina LC. Quality Control in Cervical Cytopathology: a literature Review. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007; 53(3): 355-364.
29. Bortolon PC, da Silva MAF, Corrêa F de M, Dias MBK, Knupp VM de AO, de Assis M; Claro IB. Avaliação da Qualidade dos Laboratórios de Citopatologia do Colo do Útero no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 58, n. 3, p. 535-444, 2012. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/600/369>>. Acesso em: 13 mai.2021.
30. Avaliação da Qualidade dos Laboratórios de Citopatologia do Colo do Útero no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2012; v. 58, n. 3, p. 535-444. [Acesso em: 13 mai.2021]. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/600/369>>.
31. Hutchinson ML, Isenstein LM, Goodman A, Hurley AA, Douglass KL, Mui KK, Patten FW, Zahniser DJ. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep® Processor. *Am J Clin Pathol.* 1994; v. 101, n. 2, p. 215-9. [Acesso em: 25 mai.2021]. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcp/article-abstract/101/2/215/1755279>>
32. Machado EP, Dalgallo L, Someya RLNC, Skupien SV, Cavalheiro APG. Exame de Papanicolaou: atuação e dificuldades do enfermeiro na atenção primária do Sistema Único de Saúde. *Revista Extensão em Foco. Palotina*, 2021; n. 22, p. 1-16.
33. Machado EP, Wosniack C, Reche PM, Costa BR, Perek KV, Ravelli APX. Abordagem interdisciplinar: qualidade da coleta cervicovaginal na prevenção do câncer de colo uterino. *Revista Extensão em Foco. Palotina*, 2018; n. 16, p. 12-2.