

O diagnóstico citológico de células escamosas atípicas – uma avaliação crítica das recomendações diagnósticas

Cytological diagnosis of atypical squamous cells – a critical evaluation of diagnostic guidelines

Revisão

Palavras-chave

Citologia
Colposcopia
Guia de prática clínica
Neoplasia intra-epitelial cervical
Câncer de colo do útero

Keywords

Cytology
Colposcopy
Practice guideline
Cervical intraepithelial neoplasia
Uterine cervix neoplasms

Resumo

OBJETIVO: identificar recomendações válidas para abordagem de mulheres com diagnóstico citopatológico de atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASC), discutindo sua aplicabilidade ao cenário brasileiro. **MÉTODOS:** foi realizada uma busca eletrônica de publicações no PubMed, National Guidelines Clearinghouse e Google Acadêmico, além de busca manual das referências dos documentos encontrados. As diretrizes identificadas e especificamente relacionadas ao tema foram avaliadas segundo sua validade e suas recomendações, criticadas e sumarizadas. **RESULTADOS:** as diretrizes consideradas válidas foram aquelas elaboradas para o Reino Unido, França, Austrália, EUA e Nova Zelândia. Esses documentos recomendam que a citologia seja repetida seis ou doze meses antes de encaminhar para colposcopia nas ASC de significado indeterminado (ASC-US) e encaminhamento imediato para colposcopia em ASC nas quais não é possível afastar lesão de alto grau (ASC-H). Também foram encontradas recomendações válidas de colposcopia para mulheres com ASC-US em situações especiais (imunocomprometidas e que demandem asseguração por especialista) e uso de testes para HPV oncogênico que, quando presente em mulheres com mais de 20 anos, deve motivar encaminhamento para colposcopia. **CONCLUSÕES:** as condutas clínicas preconizadas para o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero no Brasil podem ser aperfeiçoadas, acrescentando-se o encaminhamento para colposcopia em situações especiais (imunocomprometidas e que demandem asseguração por especialista), o uso do teste para detecção de HPV oncogênico em mulheres com mais de 20 anos (quando presente, deve-se encaminhar para colposcopia), a investigação de lesões vaginais e o uso de preparo estrogênico prévio à colposcopia em mulheres na pós-menopausa, dispensando a biópsia quando presentes alterações menores.

Abstract

PURPOSE: to identify valid guidelines for the approach of women with cytopathological diagnosis of undetermined significance atypias in squamous cells (ASC), discussing its applicability to the Brazilian scenario. **METHODS:** an electronic search of publications at PubMed, National Guidelines Clearinghouse and Scholar Google was carried out, as well as a manual search of references from the texts found. The guidelines identified, and specifically related to the theme, were evaluated according to its validity and the recommendations were criticized and summarized. **RESULTS:** guidelines for the United Kingdom, France, Australia, the USA and New Zealand have been considered as valid. These documents recommend repeating the cytology in six or twelve months, in ASCs of undetermined significance (ASC-US) before referring to colposcopy, and immediate referral to colposcopy in ASCs, when it is not possible to disregard high degree lesions (ASC-H). We have also found valid colposcopy recommendations for women with ASC-US in special situations (immune deficient women requiring specialist assistance) and the use of oncogenic HPV test, which, when present in women over 20, should motivate referral to colposcopy. **CONCLUSIONS:** the clinical guidelines recommended for the Programa Nacional de Controle do Cancer do Colo do Útero in Brazil can be improved with the referral to colposcopy in special situations (immune deficient women requiring specialist assistance), the use of test for the detection of oncogenic HPV in women over 20 (when present, refer to colposcopy), the investigation of vaginal lesions, the use of estrogens before the colposcopy in post-menopausal women, and disregard biopsy in case of slighter alterations.

Correspondência:

Fábio Russomano
Departamento de Ginecologia do Instituto Fernandes Figueira
Avenida Rui Barbosa, 716, 3º andar – Flamengo
CEP 22250-020 – Rio de Janeiro/RJ

Recebido

3/11/08

Aceito com modificações

24/11/08

Setor de Patologia Cervical Uterina e Colposcopia do Departamento de Ginecologia do Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

¹ Responsável pelo Setor de Patologia Cervical e Colposcopia do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Médica do Setor de Patologia Cervical e Colposcopia do Instituto Fernandes Figueira e do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Médica do Setor de Patologia Cervical e Colposcopia do Instituto Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Conflito de interesses: os autores atuam em serviços públicos e privados de Colposcopia.

Introdução

O diagnóstico citológico de células escamosas atípicas (do inglês “atypical squamous cells”, ASC) pode ser um problema para o ginecologista. Proposto em 1988, na construção do que passou a ser chamado Sistema Bethesda, procurava contemplar alterações citológicas que não podiam ser classificadas como representativas de neoplasias intra-epiteliais, sendo então denominadas de atípicas de células escamosas de significado indeterminado (do inglês “atypical squamous cells of undetermined significance”, – ASCUS)¹.

Em 2001, o Sistema Bethesda foi revisado e as alterações, anteriormente classificadas como ASCUS, foram subdivididas em células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e células escamosas atípicas não podendo excluir lesão intra-epitelial de alto grau (ASC-H, sendo o H do inglês HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion). Essa nova classificação reflete uma tentativa de identificar melhor as alterações que, apesar de menos definidas, podem representar lesões precursoras do câncer de colo do útero².

No Brasil, a partir de 2002, o Ministério da Saúde (MS), através do Instituto Nacional do Câncer (INCA), promoveu uma série de encontros de especialistas para definir a utilização dessa nomenclatura e as condutas preconizadas para cada diagnóstico citológico. Desses encontros o resultado, entre outras recomendações, foi considerar as células escamosas atípicas de significado indeterminado como possivelmente não neoplásicas ou quando não se pode afastar lesão intra-epitelial de alto grau³.

Apesar dessa tentativa de melhor discernimento, seu significado clínico ainda é pouco conhecido. Se considerarmos que o objetivo do rastreamento citopatológico é identificar as lesões precursoras e o câncer do colo uterino, interessa saber qual a probabilidade de encontrar tais doenças quando uma mulher apresenta o diagnóstico citopatológico de ASC.

Estudos têm relatado prevalência de HSIL e câncer em 5,2%⁴ das mulheres com citologia ASC-US e entre 12,2 e 68%⁵⁻¹⁰ naquelas com citologia ASC-H. Além da grande variação da prevalência dessas lesões nestas categorias diagnósticas, alguns desses estudos apresentam viés de seleção, uma vez que incluíram apenas os casos com diagnóstico histológico.

Buscando essas informações na literatura nacional, encontramos apenas resultados de estudo de prevalência de HSIL e câncer cervical em 215 mulheres não gestantes e HIV-negativas, atendidas em setor de patologia cervical, entre 1998 e 2005, com diagnóstico citológico de ASCUS (duas citologias alteradas com intervalo mínimo de seis meses), que foram de 10,7%

(IC95%: 6,57-14,83) e de 1,4% (IC95%: 0-2,96), respectivamente¹¹.

Considerando as limitações dos estudos estrangeiros e a falta de informações em nosso meio, levando em conta a nova nomenclatura brasileira, desenvolveu-se um estudo transversal no qual 370 mulheres com diagnóstico de ASCUS, recebidas no mesmo serviço entre 1997 e 2007, tiveram suas lâminas revisadas e recategorizadas em novos diagnósticos citopatológicos. A esses, foram acrescentados 118 casos recebidos já com diagnóstico citológico segundo as últimas recomendações brasileiras. Desse processo resultaram 127 casos de ASC possivelmente não neoplásicas e 57 casos com diagnóstico de ASC não podendo afastar lesão de alto grau. Foram considerados os diagnósticos histológicos ou, quando não cabível, o diagnóstico colposcópico. A prevalência encontrada de HSIL foi de 1,8% (IC95%: 0,0-4,64%) nas citologias ASC possivelmente não neoplásicas e de 19,2% (IC95%: 9,05-29,55%) nas citologias ASC não podendo afastar lesão de alto grau. Não foram encontrados casos de câncer nesta amostra¹².

Na busca de uma abordagem clínica para problemas de interesse à saúde coletiva, uma boa prática é identificar diretrizes clínicas válidas e aplicáveis aos pacientes. Ao analisá-las, deve-se considerar se estão fundamentadas em uma revisão bibliográfica extensa e atualizada, incluindo estudos considerados válidos e generalizáveis. Também deve estar claro o nível de evidência considerado na construção da recomendação, diferenciando-se aquelas que se originam da melhor pesquisa clínica daquelas que, na ausência de evidência, foram construídas a partir de um consenso de especialistas e, possivelmente, baseadas na experiência clínica não sistemática, ou outras fontes de evidência de menor valor. Quanto à sua aplicabilidade, devem ser detalhadas o suficiente e devemos considerá-las frente aos valores e expectativas das pacientes, se os benefícios advindos de sua aplicação superam os riscos, assim como se são adequadas às práticas e recursos disponíveis e respectivos custos¹³.

Esse artigo tem por objetivo identificar recomendações válidas para a abordagem de mulheres com diagnóstico citopatológico de atípicas de significado indeterminado em células escamosas (ASC), discutindo sua aplicabilidade ao cenário brasileiro.

Métodos

Procuramos identificar, criticar e extrair informações das recomendações válidas publicadas em diretrizes relacionadas ao tema. As fontes utilizadas foram o Medline (através do PubMed), National Guidelines Clearinghouse e Google Acadêmico. Para identificação

de publicações no PubMed, foi utilizada a seguinte estratégia: (“squamous intraepithelial lesion” OR “SIL”) OR (“Uterine Cervical Neoplasms”[Mesh] OR “Cervical Intraepithelial Neoplasia”[Mesh]) OR (“ASCUS” OR “ASC” OR “ASC-US” OR “ASC-H” OR “undetermined significance”) OR (“Vaginal Smears”[Mesh]) Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Guideline.

Também foram identificados alguns documentos na busca manual de referências de publicações encontradas no meio eletrônico e obtidas na íntegra. Publicações brasileiras foram revisadas e as informações julgadas relevantes foram consideradas. A seguir, realizou-se a análise das recomendações especificamente relacionadas ao tema, com identificação de algumas limitações nos seus processos de construção e formulação de recomendações.

Para julgarmos uma diretriz válida, consideramos os seguintes requisitos relativos à sua validade¹³: as evidências devem ser resultantes de uma revisão da literatura abrangente e reproduzível nos últimos 12 meses; as recomendações devem sinalizar qual o nível de evidência considerado para sua formulação.

Resultados

No Quadro 1, relacionamos os documentos identificados, apontamos sua validade em função dos requisitos citados e apresentamos suas recomendações relacionadas à abordagem diagnóstica de mulheres com diagnóstico citopatológico de ASC. Foram consideradas válidas as diretrizes confeccionadas para a França, Reino Unido, Austrália, Estados Unidos e Nova Zelândia.

Observou-se similaridade de recomendações de conduta frente a uma mulher com citologia ASC-US. As diretrizes válidas recomendam a repetição da citologia entre 6 e 12 meses e o encaminhamento para colposcopia caso esse resultado, ou mais relevante, seja mantido. Documentos mais recentes também recomendam o encaminhamento para colposcopia em situações especiais, como mulheres imunocomprometidas e que solicitam asseguração por parte de especialistas. Também consta como opção o uso do teste do HPV oncogênico em mulheres menos jovens (com mais de 20 anos, no caso dos Estados Unidos, ou de 30 anos, no caso dos demais países que fazem essa recomendação). Para ASC-H, existe uniformidade de recomendações: todas orientam o encaminhamento para a colposcopia, considerando-se o maior risco de presença de lesões pré-invasivas e câncer.

Discussão

A convergência de recomendações observada é esperada nas publicações consideradas válidas, pois se

baseiam em evidências obtidas, em geral, das mesmas fontes ou nas próprias diretrizes dos outros países. Outras recomendações, porém, como as relativas às condutas após a abordagem inicial, baseiam-se em estudos mais sujeitos a viés e opiniões de especialistas, representando áreas pobres de conhecimento que devem ser objeto de pesquisa futura.

O consenso francês, 2002¹⁴, foi resultante da atualização de diretrizes anteriores, publicadas em 1998 pela Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, em função das modificações advindas da revisão da classificação citológica do Sistema Bethesda. Apesar de não ser descrita em detalhes a extensão da revisão bibliográfica, são citados um comitê revisor, várias fontes bibliográficas utilizadas e o nível de evidência em cada recomendação, o que nos levou a julgá-la válida. A participação limitada a representantes de sociedades médicas pode dificultar sua aplicação por, provavelmente, não considerar de forma adequada os valores e expectativas das mulheres e questões relacionadas ao financiamento das ações.

O consenso britânico, 2004¹⁵, agrupou recomendações anteriores, que foram atualizadas com novas evidências identificadas. Há relato de vários indivíduos que participaram, mas não são especificadas suas representatividades.

O consenso australiano, 2005¹⁶, também foi resultado da atualização de uma diretriz anterior. Os participantes representavam vários setores da sociedade e foi realizada extensa revisão da literatura, embora limitada a artigos publicados em inglês (o que pode acarretar em viés de publicação)¹⁷. Também foram considerados dados obtidos nacionalmente.

Esse conjunto de diretrizes também orienta o que fazer em uma situação comum: quando a mulher alterna diagnósticos citológicos negativos com “possível lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL)”, o análogo australiano para ASC-US. Apesar de o grupo de revisores apontar para a falta de evidências de melhor conduta nessa situação, os participantes chegaram a um consenso de que uma mulher que apresente pelo menos duas citologias alteradas com intervalo mínimo de doze meses, em um espaço de três anos, deve ser encaminhada para colposcopia.

O consenso americano de 2006 está relatado em mais de uma publicação, mas a mais detalhada foi realizada por Wright et al.¹⁸, para a American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, em 2007. Trata-se de uma atualização do consenso americano de 2001², que serviu de base para as recomendações brasileiras³. No atual, foram consideradas evidências derivadas de novas publicações, mas são citadas especificamente aquelas obtidas pelo ALTS¹⁹ (ASCUS-LSIL Triage Study), um

Quadro 1 - Análise crítica da validade de diretrizes e condutas recomendadas frente a uma mulher com citologia mostrando ASC nas diretrizes identificadas e obtidas

Autor, ano de publicação, país ou região de origem	Revisão da literatura abrangente e atual	Citação do nível de evidência	Denominação utilizada	Recomendações para mulheres com ASC	Origem das evidências nas quais se baseiam*
Health Canada (1998) ²⁴ , Canadá	Não mencionado	Não	ASCUS	Repetir citologia em 6 meses ou mais	
ANAES (2002) ¹⁴ , França	Sim	Sim	ASC-US	Repetir citologia ¹ , encaminhar para colposcopia ⁴ ou testar presença de HPV oncogênico	Ensaio clínico com amostra de tamanho limitado, ensaios clínicos não randomizados bem conduzidos ou coortes
			ASC-H	Encaminhar para colposcopia	
NHS Cancer Screening Programmes (2004) ¹⁵ , Reino Unido	Sim	Sim	Alterações limítrofes	Repetir citologia e encaminhar para colposcopia após 3 exames alterados ⁵	Um ensaio clínico randomizado e uma coorte
National Health and Medical Research Council, (2005) ¹⁶ , Austrália	Sim	Sim	Possível LSIL (ASC-US)	Repetir citologia em 12 meses; caso negativa, repetir em mais 12 meses; caso uma destas mantenha a alteração, encaminhar para colposcopia ¹¹	Estudos observacionais controlados
			Possível HSIL (ASC-H)	Encaminhar para colposcopia	Estudos observacionais não controlados
Wright et al. (2007) ¹⁸ , EUA	Sim	Sim	ASC-US	Repetir citologia, encaminhar para colposcopia ou testar presença de HPV oncogênico (>20 anos, por captura Híbrida; preferível se realizado no mesmo espécime – reflex-test)	Pelo menos um ensaio clínico randomizado
			ASC-H	Encaminhar para colposcopia	Pelo menos um ensaio clínico não randomizado, estudos observacionais controlados (de preferência multicêntricos), séries de casos ou resultados marcantes de experimentos não controlados
Ministério da Saúde (2006) ³	Não	Não	ASC possivelmente não neoplásico	Repetir a citologia em 6 meses; caso negativa, repetir em mais 6 meses; caso uma destas mantenha atipia, encaminhar para colposcopia	-
			ASC não podendo afastar lesão de alto grau	Encaminhar para colposcopia	-
Ministry of Health (2008) ²¹ , Nova Zelândia	Sim	Sim	ASC-US	Repetir citologia em 12 meses; encaminhar para colposcopia caso mantenha o resultado ou tenha história de alteração citológica nos últimos 5 anos; caso não tenha citologia anterior e >30 anos, encaminhar para colposcopia, repetir citologia em 6 meses ou testar para HPV oncogênico	Evidências confiáveis, mas com algumas limitações devido ao tamanho amostral, consistência de resultados, aplicabilidade e/ou relevância clínica
			ASC-H	Encaminhar para colposcopia	
Arbyn et al. (2008) ²² , Europa	Sim	Não	ASC-US	Testar para HPV; se positivo referir para colposcopia	Vários tipos de estudos, inclusive meta-análises especialmente conduzidas para subsidiar o processo de elaboração do consenso

*considerando a variabilidade de códigos para expressar o nível de evidência nos textos originais, optamos por descrever a origem na qual as recomendações se basearam; ¹caso negativo, repetir em doze meses da citologia inicial; caso ambas negativas, a mulher deve voltar ao rastreio rotineiro; caso venha a apresentar uma nova citologia alterada a qualquer tempo, encaminhar para colposcopia; ⁴melhor opção para mulheres imunocomprometidas (HIV, em uso de imunossuppressores), baseado no mesmo nível de evidência; usar estrogênio vaginal prévio à colposcopia em mulheres na pós-menopausa, baseado em evidências obtidas e estudos tipo caso-controle ou séries de casos; ⁵nas imunocomprometidas, recomendam rastreio colposcópico, independente do resultado de citologia, baseado em estudos observacionais e opinião de especialistas; ¹¹em mulheres com mais de 30 anos e sem história de citologias negativas nos últimos dois ou três anos deve ser oferecido o encaminhamento para colposcopia logo após o primeiro diagnóstico alterado ou repetir a citologia em seis meses. Esta recomendação é baseada em dados de registro australiano. O mesmo é recomendado para mulheres ansiosas ou que demandam asseguramento por especialista.

grande ensaio clínico randomizado patrocinado pelo National Institute of Health dos Estados Unidos e que resultou em várias publicações.

O estudo ALTS demonstrou que a repetição da citologia, encaminhamento para colposcopia ou detecção de HPV oncogênico pela captura híbrida (CH) eram estratégias seguras e aceitáveis quando o diagnóstico citológico inicial era ASCUS. Esses achados foram confirmados por estudos publicados posteriormente. Todavia, como esse estudo considerou o diagnóstico ASCUS, seus resultados não podem ser aplicados sem ressalvas a quaisquer das novas categorias que se originaram desse diagnóstico (ASC-US ou ASC-H). Isso pode ser explicado pela possibilidade de que alguns quadros citológicos duvidosos, mas com atípias marcantes, antes classificados como HSIL, sejam agora classificados como ASC-H e, da mesma forma, diagnósticos inflamatórios, reacionais e de metaplasia imatura podem, agora, ser classificados como ASC-US. Assim, a probabilidade de encontrarmos lesões pré-invasivas e câncer na soma do encontrado nesses novos diagnósticos não é, necessariamente, a mesma encontrada quando se utilizava a categoria ASCUS. Uma evidência desse movimento de recategorização pode ser observada em nosso meio ao ser reclassificada uma série de diagnósticos anteriormente concluídos como ASCUS para uma variedade de novos diagnósticos e não somente para ASC-US e ASC-H¹².

Uma possível aplicação dos importantes e consistentes resultados obtidos no ALTS deve ser considerada quando ainda se utiliza o termo ASCUS e, na ausência de uma evidência mais adequada, para os casos com diagnóstico de ASC-US, como fizeram os americanos no consenso de 2006¹⁸.

Apesar de consideradas válidas, as recomendações americanas sofrem de viés de publicação, uma vez que consideram apenas artigos publicados em inglês e identificados pelo Medline. Também pode ter aplicabilidade limitada, pois contou, exclusivamente, com representantes de organizações e sociedades médicas.

Apesar dessa limitação, outras recomendações desse consenso merecem destaque. Mulheres com ASC-US e CH positiva para HPV oncogênico devem ser encaminhadas para colposcopia (boa evidência de eficácia e benefício clínico substancial, derivada de um ensaio clínico não randomizado ou bons estudos observacionais) e aquelas sem HPV oncogênico podem ser seguidas citologicamente em um ano (evidência moderada de eficácia ou benefícios clínicos limitados, derivada de um ensaio clínico não randomizado ou bons estudos observacionais). Também é apontado como preferível o raspado endocervical quando a colposcopia é insatisfatória sem lesões visíveis (boa evidência de eficácia

e benefício clínico substancial, derivada de um ensaio clínico não randomizado ou bons estudos observacionais) e aceitável mesmo quando alguma lesão é visível na zona de transformação, em colposcopia satisfatória (evidência de eficácia é insuficiente para recomendar ou não seu uso e deriva de um ensaio clínico não randomizado ou bons estudos observacionais).

Nas mulheres com diagnóstico de ASC-US, em que se apresenta HPV oncogênico e não é diagnosticada qualquer lesão, uma conduta aceitável é a repetição da CH em um ano ou nova citologia em 6 e 12 meses (evidência moderada de eficácia ou benefícios clínicos limitados, derivada de um ensaio clínico não randomizado ou bons estudos observacionais).

Há de se considerar que, no cenário americano, o custo dos testes de detecção de HPV é muito inferior aos preços praticados no Brasil, além do alto custo dos exames colposcópicos no país. A nosso ver, a repetição da citologia e o encaminhamento para colposcopia, como aceitáveis e de menor custo no cenário brasileiro, passam a ser as preferíveis. Se considerarmos as expectativas das mulheres e a disponibilidade de recursos, poderemos optar adequadamente por cada uma das três possibilidades.

A mesma publicação recomenda que, quando optarmos por uma conduta de repetição citológica, deverá ser realizada em seis meses e repetida em 12 meses ou até que, pelo menos, duas citologias se mostrem negativas (boa evidência de eficácia e benefício clínico substancial, derivada de, pelo menos, um ensaio clínico randomizado). Afirma-se que o encaminhamento para a colposcopia caso mantenha o diagnóstico citológico de ASC-US ou o retorno ao rastreio de rotina após dois exames citopatológicos negativos são recomendáveis (boa evidência de eficácia e benefício clínico substancial, derivada de, pelo menos, um ensaio clínico randomizado).

Já quando a colposcopia é indicada após o diagnóstico de ASC-US e não se observa lesão, uma nova citologia deve ser realizada em 12 meses (evidência moderada de eficácia ou benefícios clínicos limitados, derivada de opiniões de especialistas baseadas em experiência clínica, estudos descritivos ou relatos de comitês de especialistas).

O consenso americano aborda, ainda, algumas situações especiais. Em mulheres com idade menor de 20 anos com citologia ASC-US, recomenda-se a repetição citológica em um ano (evidência moderada de eficácia ou benefícios clínicos limitados, derivada de um ensaio clínico não randomizado ou bons estudos observacionais). Somente aquelas que apresentarem HSIL nessa nova citologia ou mantiverem ASC-US em 24 meses devem ser encaminhadas para colposcopia (boa evidência

de eficácia e benefício clínico substancial, derivada de um ensaio clínico não randomizado ou bons estudos observacionais). O teste de HPV oncogênico não deve ser realizado nessa situação (boa evidência de falta de eficácia recomenda não fazê-lo, derivada de um ensaio clínico não randomizado ou bons estudos observacionais) e, se for realizado inadvertidamente, não deve ser considerado. Isso se deve à alta prevalência desses tipos virais sem correspondente lesão pré-invasiva ou câncer na referida faixa etária. O encaminhamento para colposcopia imediata ou após CH positiva para HPV oncogênico pode levar a biópsias e tratamentos desnecessários.

Já para mulheres infectadas pelo HIV, é recomendada uma abordagem feita da mesma maneira que as não infectadas, devido a evidências de menores prevalências de lesões pré-invasivas e de presença de HPV oncogênico do que se acreditava anteriormente. Como esse parece não ser o caso da população brasileira, consideramos recomendável manter a postura do MS²⁰ de encaminhar para colposcopia mulheres infectadas pelo HIV com qualquer alteração citológica.

Para gestantes, recomenda-se a mesma conduta adotada para as outras mulheres, mas afirma-se que é aceitável adiar a colposcopia para seis semanas após o parto (evidência de eficácia é insuficiente para recomendar ou não seu uso e deriva de opiniões de especialistas baseadas em experiência clínica, estudos descritivos ou relatos de comitês de especialistas). Menciona-se que o raspado endocervical é inaceitável nessas mulheres (boa evidência de falta de eficácia ou efeitos adversos recomendam não fazê-lo, derivada de opiniões de especialistas baseadas em experiência clínica, estudos descritivos ou relatos de comitês de especialistas).

Em mulheres com ASC-H sem identificação de lesão pré-invasiva pela colposcopia, é considerada aceitável a realização do teste de HPV oncogênico em 12 meses ou citologia em seis e 12 meses (evidência moderada de eficácia ou benefícios clínicos limitados, derivada de opiniões de especialistas baseadas em experiência clínica, estudos descritivos ou relatos de comitês de especialistas). A colposcopia deve ser novamente recomendada se o teste de HPV oncogênico mostrar-se positivo ou as citologias manterem alguma atipia citológica (evidência moderada de eficácia ou benefícios clínicos limitados que deriva de um ensaio clínico não randomizado ou bons estudos observacionais). Se esses testes forem negativos, a mulher deve retornar ao rastreamento citológico de rotina (boa evidência de eficácia e benefício clínico substancial, derivada de pelo menos um ensaio clínico randomizado).

O consenso neozelandês (2008)²¹ também é a atualização de documento anterior. É mencionado um

processo baseado em evidências com extensa revisão bibliográfica, embora não detalhado, envolvendo consultores nacionais e internacionais, médicos, enfermeiros e epidemiologistas, considerando, inclusive, evidências obtidas em estudos locais, e mencionam que o consenso australiano, de 2005, foi um “recurso-chave”. Nesse documento, são agrupadas as citologias de diagnósticos ASC-US e ASC-H às LSIL e HSIL, respectivamente, e, assim, suas recomendações não são aplicáveis em nosso meio.

O consenso europeu (2008)²², apesar de baseado em extensa revisão bibliográfica e em metanálises confeccionadas com a finalidade de subsidiar suas recomendações, e reunir extenso grupo de especialistas europeus, resume as recomendações no caso de ASC a qualquer alteração duvidosa e não cita o nível de evidência na qual se baseia.

As condutas clínicas preconizadas para o Brasil³, apesar de não terem sido consideradas válidas, são aqui discutidas devido à sua importância para a prática.

Esse conjunto de recomendações foi estabelecido em reunião de especialistas em 2002, a partir da publicação do consenso americano de 2001². Naquela oportunidade foram reunidos gestores, citopatologistas, colposcopistas e ginecologistas, representantes de associações médicas e de serviços de alta e média complexidade que recebem mulheres com citologia alterada como parte do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero (Viva Mulher). Nas discussões, não foi abordada a viabilidade de incorporar novas tecnologias, como os testes de detecção de HPV oncogênico, questões de financiamento ou expectativas das mulheres. Também não houve crítica às evidências contidas no documento publicado ou foram pesquisadas novas evidências. As recomendações americanas foram debatidas e adaptadas, na medida do possível, ao cenário brasileiro. Além dessas limitações, o texto final não permite conhecer a força da recomendação ou grau de evidência na qual se baseia, dando ênfase similar para recomendações baseadas em fortes evidências e para outras que são baseadas em opiniões de especialistas.

Além das recomendações, resumidas no Quadro 1, referentes ao consenso brasileiro³, complementamos com algumas situações: na colposcopia de mulheres com citologia ASC possivelmente não neoplásicas, apresentando lesão, deve ser realizada biópsia dirigida. Caso a colposcopia não apresente lesão, devemos repetir a citologia oncótica cervical em seis meses. A mulher que apresentar duas citologias negativas no seguimento deve retornar para acompanhamento citológico de rotina. Se o resultado dessa citologia for ASC possivelmente não neoplásico ou mais relevante, devemos repetir a colposcopia e, assim, seguir até que

um resultado diferente apareça ou até que observemos lesão colposcópica. Nesses casos, devemos adotar conduta específica para o novo diagnóstico.

Já na presença de diagnóstico citológico de ASC em que não se pode afastar lesão de alto grau e existência de alteração colposcópica, é recomendada a biópsia. Na ausência de esão, recomenda-se a revisão da citologia e, caso isto não seja possível, esses exames devem ser repetidos em seis meses. Se a revisão do exame citopatológico inicial for possível e mudar o resultado, uma nova conduta deve ser adotada em função do novo resultado.

Outras críticas de caráter técnico também podem ser feitas. Em primeiro lugar, está a falta de discriminação de aspectos colposcópicos que merecem biópsia. É discutível se toda alteração colposcópica pode ser classificada como lesão e se todas as lesões necessitam de diagnóstico histológico. Uma alteração colposcópica compatível com lesão de baixo grau em mulheres jovens e uma colposcopia satisfatória, sob o olhar de colposcopistas experientes, dispensam a biópsia pela baixíssima probabilidade de representarem uma lesão de alto grau. O mesmo não pode ser afirmado quando esse exame é realizado por colposcopistas inexperientes. Nessa situação, a biópsia tende a ser realizada com maior frequência.

A outra situação é a presença de alteração menor em mulher mais idosa, quando a colposcopia tende a ser insatisfatória. A biópsia dessa lesão não assegura inexistência de lesão de alto grau, que pode localizar-se no canal endocervical. Nessa situação, e considerando a maior prevalência de lesões pré-invasivas e invasivas nessas mulheres, o seguimento citológico pode ser mais útil do que a biópsia e oferecer mais segurança, na medida em que mantém a mulher na unidade de média complexidade, sob controle do colposcopista. Na persistência de alterações citológicas por um período mais longo (que poderíamos arbitrar em dois anos, de forma análoga ao recomendado no consenso americano para lesões de baixo grau persistentes)²³, recomenda-se proceder à conização do colo uterino com objetivo diagnóstico e, possivelmente, terapêutico.

Uma alternativa, se disponível, nessa situação de alteração citológica persistente, seria a pesquisa de HPV oncogênico: sua ausência assegura virtualmente a inexistência de lesão pré-invasiva e o seguimento citológico pode ser mantido.

Outra particularidade não contemplada nesse documento é que algumas atípicas citológicas passíveis

de gerar um diagnóstico de ASC-US podem estar relacionadas à hipotrofia² e, assim, um preparo estrogênico prévio a uma nova coleta citológica tende a oferecer um esfregaço de melhor qualidade, com elementos celulares mais maduros e, portanto, menos sujeitos à interpretação duvidosa.

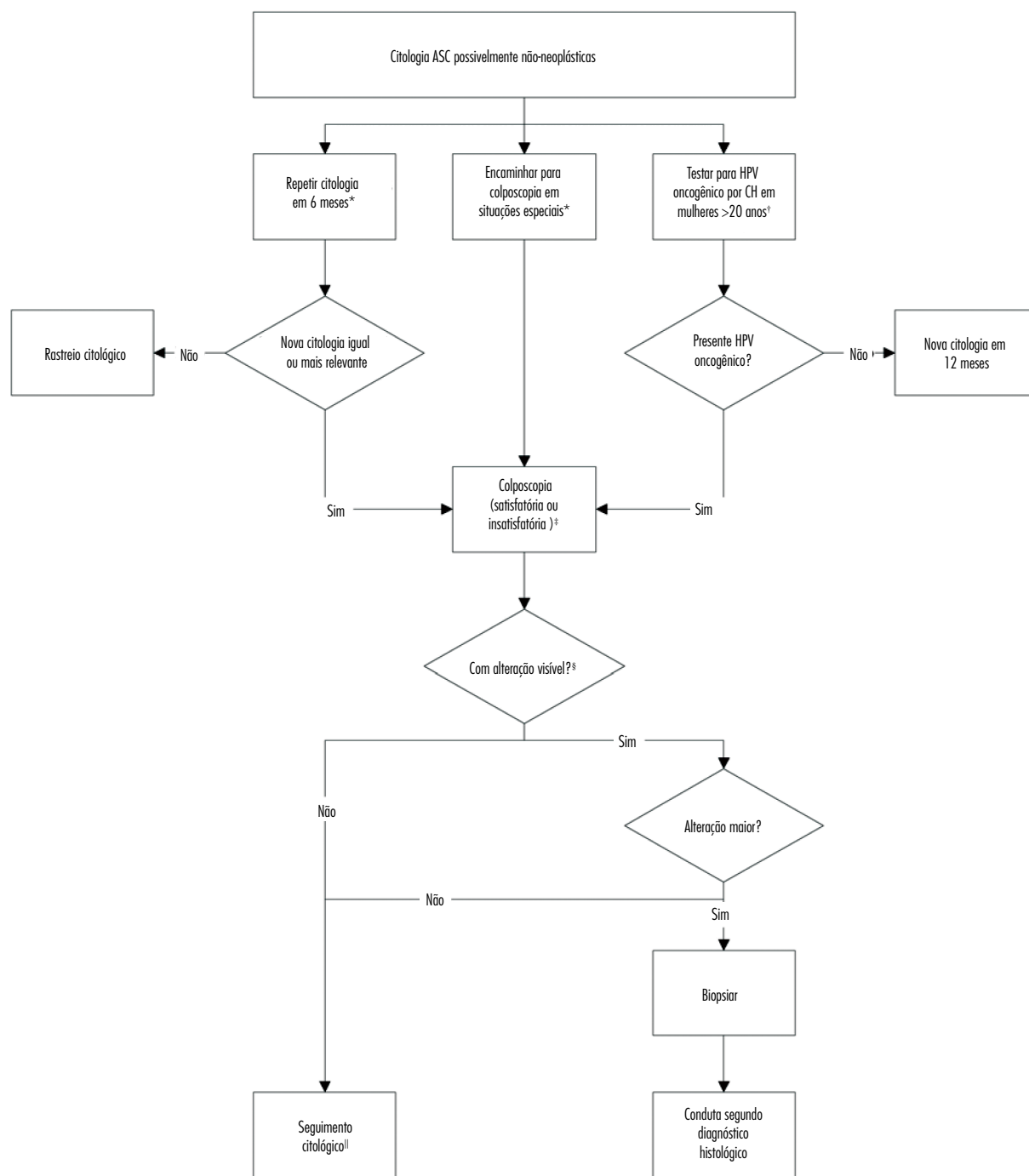
Outra possibilidade não contemplada é a existência de lesões vaginais. Essas lesões devem ser sempre procuradas durante o exame colposcópico, apesar de sua menor frequência e usual menor relevância. A importância dessa medida torna-se mais evidente na situação de discrepância cito-colposcópica, ou seja, na presença de atipia citológica e ausência de alteração colposcópica cervical. Ressalta-se que não há evidências que suportem tais condutas e, assim como muitas recomendações dos consensos, baseiam-se na experiência de especialistas que trabalham na área.

Por fim, ressalta-se que, embora todos os documentos identificados se refiram a categorias de diagnóstico citológico duvidoso, muitos não utilizam a nomenclatura proposta pelo Sistema Bethesda, ou sua revisão, que diferencia entre aquelas sem especificação das que podem representar lesão de alto grau. Isso pode trazer grandes diferenças de prevalência de lesões pré-invasivas e câncer na medida em que levanta variados significados para os citopatologistas, dificultando a uniformidade de abordagens. É fundamental o desenvolvimento de pesquisas clínicas, nessa área de interesse, considerando as categorias diagnósticas utilizadas em nosso país, para que possamos embasar nossas decisões e recomendações.

Conclusões

Considerando a convergência de recomendações válidas e as limitações apontadas, construímos fluxogramas de conduta (Figuras 1 e 2), adaptando as recomendações à prática clínica para iniciar uma rediscussão das condutas preconizadas em nosso país.

Em resumo, contemplam-se situações em que a colposcopia pode ou deve ser a primeira conduta na citologia com ASC possivelmente não neoplásicas, situações nas quais o teste do HPV oncogênico pode ser útil, além de sugestões relacionadas aos aspectos colposcópicos possivelmente observados. Essas recomendações, como as demais, devem ser revistas à luz de novas evidências e sempre consideradas em função dos valores e expectativas de nossas pacientes.



*Considerar valores e expectativas da mulher; recomendável em imunocomprometidas; †Caso realizado em mulheres com <20 anos, desconsiderar; preferível se realizado no mesmo espécime (reflex-test); ‡Considerar preparo estrogênico prévio em mulheres na pós-menopausa; §Inclui lesões vaginais; ¶Alternativamente, é possível repetir a CH em 12 meses.

Figura 1 - Fluxograma sugerido para abordagem das mulheres com citologia com atipias de significado indeterminado (ASC) possivelmente não-neoplásicas.

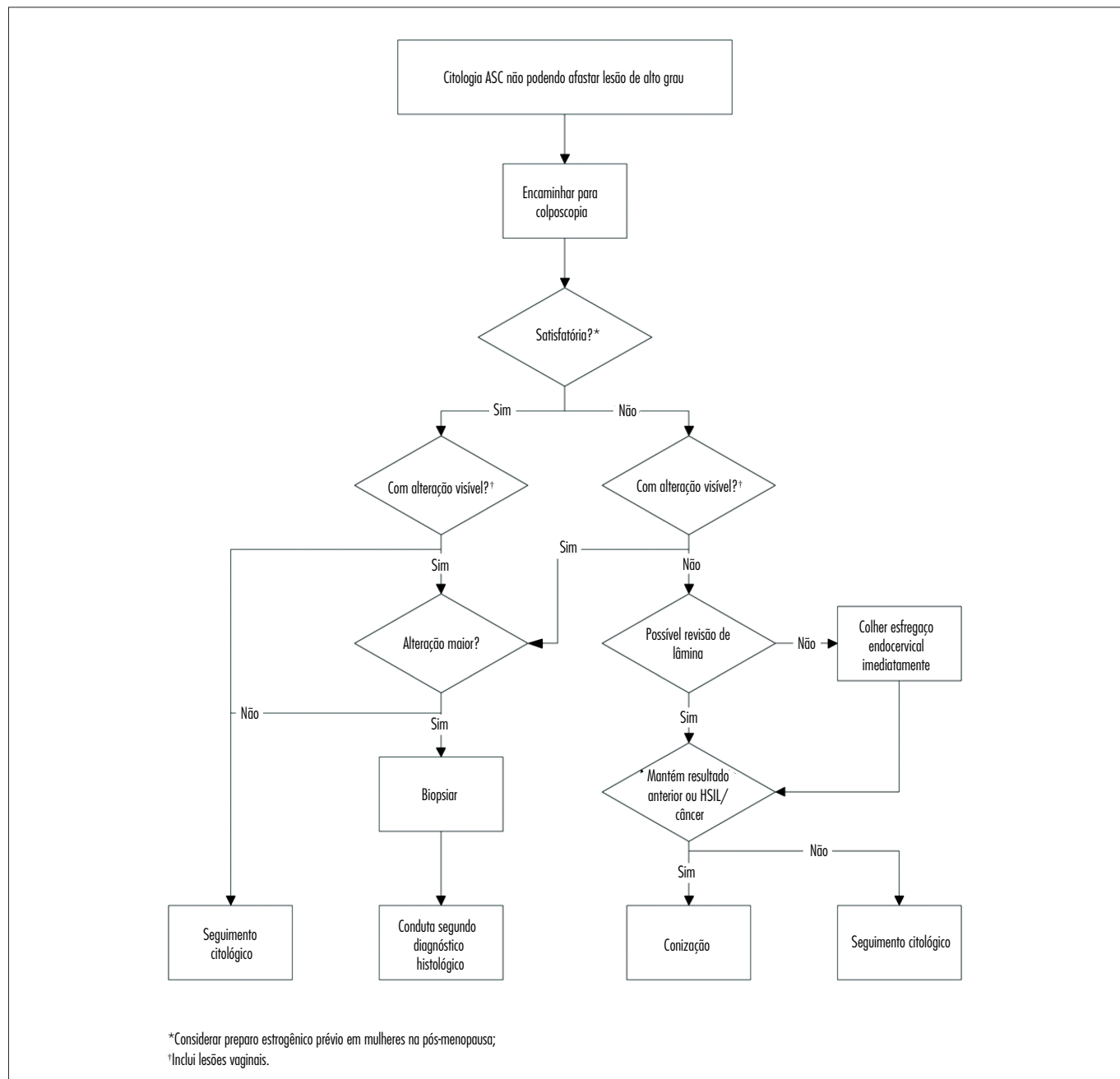


Figura 2 - Fluxograma sugerido para abordagem das mulheres com citologia com atipias de significado indeterminado (ASC) não podendo afastar lesão de alto grau.

Referências

1. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA*. 1989;262(7):931-4.
2. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twigg L, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002;287(16):2120-9.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(8):486-504.
4. Wang Y, Bian ML, Liu J. Comment on diagnosis of atypical squamous cells using new the Bethesda System 2001 [abstract]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2004;39(1):27-9.
5. Selvaggi SM. Reporting of atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) on cervical samples: is it significant? *Diagn Cytopathol*. 2003;29(1):38-41.

6. Alli PM, Ali SZ. Atypical squamous cells of undetermined significance – rule out high-grade squamous intraepithelial lesion: cytopathologic characteristics and clinical correlates. *Diagn Cytopathol.* 2003;28(6):308-12.
7. Louro AP, Roberson J, Eltoum I, Chhieng DC. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. A follow-up study of conventional and liquid-based preparations in a high-risk population. *Am J Clin Pathol.* 2003;120(3):392-7.
8. Duncan LD, Jacob SV. Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion: the practice experience of a hospital-based reference laboratory with this new Bethesda System diagnostic category. *Diagn Cytopathol.* 2004;32(4):243-6.
9. Simsir A, Ioffe O, Sun P, Elgert P, Cangiarella J, Levine PH. Effect of Bethesda 2001 on reporting of atypical squamous cells (ASC) with special emphasis on atypical squamous cells-cannot rule out high grade (ASC-H). *Diagn Cytopathol.* 2006;34(1):62-6.
10. McHale MT, Souther J, Elkas JC, Monk BJ, Harrison TA. Is atypical squamous cells that cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion clinically significant? *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11(2):86-9.
11. Veiga FR, Russomano F, Camargo MJ, Monteiro ACS, Reis A, Tristão MA. Prevalência das lesões intra-epiteliais de alto grau em pacientes com citologia com diagnóstico persistente de ASCUS. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(2):75-80.
12. Cytryn A. Risco de lesão intra-epitelial de alto grau e câncer cervical nas pacientes com diagnóstico de células escamosas atípicas, quando não se pode excluir lesão intra-epitelial de alto grau [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2008.
13. Sacket DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Medicina baseada em evidências: prática e ensino.* 2a ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
14. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Management of a patient with an abnormal cervical smear. Clinical practice guidelines [Internet]. 2002 Update [cited 2008 Jan 20]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_267841/abnormal-cervical-smear-2002-update-guidelinespdf
15. NHS Cancer Screening Programmes. Colposcopy and programme management. Guidelines. NHSCSP Publication n° 20 [Internet]. Sheffield: NHSCSP; 2004 [cited 2008 Jan 20]. Available from: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.html>.
16. National Health and Medical Research Council. Screening to prevent cervical cancer: guidelines for the management of asymptomatic women with screen detected abnormalities [Internet]. Canberra: Biotext Pty; 2005 [cited 2008 Mar 18]. Available from: http://www.nhmrc.gov.au/PUBLICATIONS/synopses/_files/wh39.pdf
17. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publication bias in clinical research. *Lancet.* 1991;337(8746):867-72.
18. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):346-55.
19. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1383-92.
20. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de DST/AIDS. Manual de controle das doenças sexualmente transmissíveis – DST [Internet]. 3a ed. Brasília; 1999 [citado 18 mar 2008]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/assistencia/manualcontroledst.pdf>
21. Ministry of Health. National Cervical Screening Programme. Guidelines for cervical screening in New Zealand [Internet]. Wellington; 2008 [cited 2008 Oct 29]. Available from: [http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/8479/\\$File/cervical-screening-guidelines-aug08.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/8479/$File/cervical-screening-guidelines-aug08.pdf)
22. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Brussels; 2008 [cited 2008 Oct 29]. Available from: http://www.cancer-network.de/cervical/cerv_guidelines.htm
23. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11(4):223-39.
24. Health Canada. Programmatic guidelines for screening for cancer of the cervix in Canada [Internet]. Montreal: Society of Gynecologic Oncologists of Canada; 1998 [cited 2008 Oct 29]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccdpc-cpccmc/cc-ccu/pdf/screening.pdf>