



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE  
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**REVISÃO DA LITERATURA: FREQUÊNCIA DE CÉLULAS  
ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO E A  
NOMENCLATURA ADOTADA NA CITOPATOLOGIA BRASILEIRA**

**RAYSSA MAYARA DE OLIVEIRA PEREIRA**

**CUITÉ – PB  
2013**

RAYSSA MAYARA DE OLIVEIRA PEREIRA

**REVISÃO DA LITERATURA: FREQUÊNCIA DE CÉLULAS  
ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO E A  
NOMENCLATURA ADOTADA NA CITOPATOLOGIA BRASILEIRA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Bacharelado em  
Farmácia da Universidade Federal de  
Campina Grande como forma de obtenção  
do título de bacharel em Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon

**CUITÉ - PB**  
**2013**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

P436r Pereira, Rayssa Mayara de Oliveira.

Revisão de literatura: freqüência de células escamosas atípicas de significado indeterminado e a nomenclatura adotada na citopatologia brasileira. / Rayssa Mayara de Oliveira Pereira – Cuité: CES, 2013.

75 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2013.

Orientador: Dr. Carlos Márcio Moura Ponde de Leon.

1. Citopatologia. 2. Células escamosas. 3. Lesões intraepiteliais. I. Título.

CDU 616-091.8

RAYSSA MAYARA DEOLIVEIRA PEREIRA

**REVISÃO DA LITERATURA: FREQUÊNCIA DE CÉLULAS  
ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO E A  
NOMENCLATURA ADOTADA NA CITOPATOLOGIA BRASILEIRA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Bacharelado em  
Farmácia, como forma de obtenção do  
título de bacharel em Farmácia pela  
Universidade Federal de Campina Grande.

Aprovada em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon/UFCG/CES

Orientador

---

Prof. Dr. Rand Randall Martins/UFCG/CES

Examinador

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Igara Oliveira Lima/UFCG/CES

Examinadora

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente à minha MÃE, minha amiga, companheira e confidente, Francys Oliveira, àquela que desde o dia que soube da minha existência não desistiu de mim. Que abdicou de todos os seus sonhos para se dedicar exclusivamente aos meus cuidados. Você, que só Deus sabe o que passou para me propiciar boa educação e estudo, que vibrava a cada nota boa minha recebida no colégio e que sempre procurava compreender quando não eram tão boas assim. Que sempre me apoiou e buscou compreender minhas ideias e escolhas, e que conseguiu festejar mais do que eu própria a minha aprovação no vestibular, sendo a primeira a sonhar com tudo isso que está se realizando agora, mesmo que para isso fosse preciso sofrer com a nossa separação. Mas, mesmo a quilômetros de distâncias, você conseguiu se fazer presente demonstrando o seu grandioso amor e acreditando em todos os meus ideais, principalmente quando nem eu mais acreditava. Sem você eu nunca seria quem hoje sou. Definitivamente, não existe vida sem você na terra.

Ao meu PAI Atualpa Freire, que mesmo tendo ficado ausente por algum tempo da minha vida, me fez amá-lo e respeitá-lo como se eu tivesse nascido e crescido ao seu lado. E que, mesmo nessas circunstâncias, me passou valores e ensinamentos imprescindíveis para a construção do meu caráter. Dedico esse trabalho também à você, por ter demonstrado o seu carinho desde o primeiro momento que falou comigo ao telefone, ao chorar em ouvir minha voz. E por, desde esse momento, se fazer presente todos os dias da minha vida, sem medir nenhum esforço pra que esse meu objetivo fosse alcançado, chegando a fazer promessa pra que tudo desse certo no meu vestibular, e aceitando, mesmo que com tão pouco tempo vivendo ao seu lado, que eu me ausentasse para ir atrás do meu futuro.

À vocês MEUS PAIS, que estiveram do meu lado no momento mais difícil dessa trajetória, sabendo me apoiar incondicionalmente, além da dedicatória desta conquista, dedico a minha VIDA.

Não poderia deixar de dedicar ainda à minha FILHA Maria Cecília, fruto dessa minha trajetória acadêmica, por me proporcionar, no dia em que nasceu, infinita e suprema felicidade, nunca superada, com seu glorioso choro, avisando sua chegada ao mundo. Esse trabalho é oferecido à você, minha princesa, pela minha ausência, onde mesmo por perto você sentia a minha falta, pela pouca dedicação, e por, apesar de tão pequenina, ser a minha maior motivadora. Se muitas vezes pensei em não continuar, foi você, seu beijo carinhoso ao acordar, que me davam forças para enfrentar o dia e continuar no dia seguinte.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a DEUS por me conceder o dom da vida, e me permitir estudar e concluir uma faculdade, dando-me força, coragem e conforto nas horas difíceis e de desespero, em que me escutou chorando achando que nada daria certo. E agradeço ainda por retirar qualquer coisa que pudesse atrapalhar a minha caminhada, sempre estando ao meu lado me guiando em todos os momentos.

Agradeço imensamente à minha fortaleza, minha MÃE Francys, a pessoa mais guerreira e mais inteligente que eu já conheci sem a qual eu nada seria. Por está ao meu lado em todos os momentos, demonstrando o seu amor incondicional e por lutar tanto para me proporcionar todas as oportunidades da minha vida. Obrigada, minha heroína, por sempre acreditar em mim.

Ao meu PAI, Atualpa, agradeço pelo exemplo de força, coragem e dedicação, pelo esforço para que esse meu sonho se tornasse realidade, pelos conselhos que me guiaram e continuarão a me guiar por toda a minha vida. Obrigada por todos os gestos de carinho e pelo seu incentivo sempre presente.

Agradeço aos meus irmãos: Juninho, pela convivência e amor oferecido. Pelos inúmeros momentos de boas risadas e por sua amizade tão presente em minha vida. À Rebecka, minha princesinha linda, obrigada pelos momentos de carinho e afeto que me fizeram sentir mais amada a cada dia.

Agradeço ainda à vocês, FAMÍLIA, por toda a ajuda nos cuidados com Maria Cecília, para que eu pudesse ter condições de concluir esse trabalho.

Agradeço ao meu namorado, companheiro, amigo, Rafael, parceiro na minha construção. Foram momentos fáceis e difíceis, mas superados. Obrigada por todo o seu amor, força, carinho, amizade, por ter me escutado quando precisei desabafar e por sempre ter acreditado em mim. Muito obrigada por sempre me ajudar quando precisei, desde o começo do nosso curso até nos últimos ajustes desse trabalho.

À minha razão de viver, Maria Cecília, obrigada pelo seu sorriso todas as manhãs que, apesar de ainda tão pequenina, renova todas as minhas forças. Obrigada por existir e por está constantemente comigo, sempre dando um jeitinho pra ficar no colo durante a digitalização desse trabalho. É por você que eu sigo em frente.

À toda família, Oliveira e Freire, pelos bons momentos, valores, exemplos e conselhos. Em especial à minha tia Neném, por todo o incentivo oferecido desde o início. Ao

meu avô Otávio (bobô), pelo exemplo de vida, pelos cuidados que teve comigo e pela sabedoria incansável. À minha avó Dulcília (*In Memoriam*), por sempre ter almejado esse momento na minha vida. Esse trabalho é dedicado também à você, minha bobó. E a minha prima Laura, por demonstrar todo o seu carinho e preocupação durante a realização desse trabalho.

Ao meu orientador Carlos Márcio de Leon, que primeiramente devo agradecer pela atenção que teve comigo durante minha gravidez, interpretando os meus exames e me acalmando nas horas de mais desespero. Obrigada ainda por me conduzir, com muita sabedoria, até as últimas linhas desse trabalho e que, mesmo sem muito tempo disponível, dedicou-se como poucos, demonstrando seus conhecimentos e sua confiança, dando-me total atenção, em todos os momentos em que necessitei. É seu também o mérito desse trabalho.

Agradeço ainda aos professores Rand Randall e Igara Oliveira, por aceitar o convite em participar da minha banca de defesa. As contribuições serão sempre bem vindas. Deixo registrado ainda a minha gratidão ao professor Rand, por ter demonstrado toda sua preocupação durante a minha gravidez, sempre procurando me passar orientações necessárias e importantes para que minha gestação fosse saudável.

Não poderia deixar de expressar o meu mais sincero obrigado à equipe do Laboratório-HUAC, que durante a época de estágio me proporcionaram momentos inesquecíveis e um aprendizado que levarei por toda vida.

Aos meus amigos, todos, sem exceção, foram responsáveis pelo meu crescimento. Obrigada pelos ótimos momentos de festas, de bons estudos ou mesmo de conversa jogada fora. Em especial à: Vivianne, Thiago e Graco (amigos-irmãos) e a turma 2008.1. Digo que a saudade de todos e a esperança de um breve reencontro estarão sempre em meu coração.

Meus sinceros agradecimentos a todos que participaram direta ou indiretamente para que o meu trabalho pudesse ser concluído. Tantas pessoas me ajudaram a chegar ao fim dessa jornada que é difícil agradecer a todos em apenas algumas linhas.

Hoje eu “brindo a casa, brindo à vida, meus amores, minha família” (Falcão). Brindo à vida me cedida, brindo a todos vocês que nela entraram.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”.*

*Arthur Schopenhauer*

## RESUMO

O termo Células Escamosa Atípicas de Significado Indeterminado (CEASI) foi introduzido pelo Sistema de Bethesda em 1988, gerando diversas discussões a respeito do abuso deste diagnóstico e da conduta clínica mais apropriada a ser seguida. Apesar de esse termo só ter sido implantado no Sistema de Bethesda, vários sistemas de classificação citológica foram propostos a partir da classificação numérica de Papanicolaou, em 1941, com o intuito de detectar as lesões precursoras do câncer do colo do útero. E essa diversidade de terminologias utilizadas em exames citopatológicos cervicais têm ocasionado alguns conflitos, acarretando em diferentes percepções, para o clínico, do significado dessas classificações utilizadas. O presente estudo teve como objetivo realizar revisão bibliográfica, afim de verificar a frequência de CEASI, encontrada pelos autores dos artigos revisados, e identificar as diferentes nomenclaturas diagnósticas dos exames citopatológicos cervicais utilizadas nos estudos presentes na literatura. Durante a revisão foram encontrados, nos bancos de dados LILACS e SCIELO, artigos que subsidiaram a temática de forma abrangente e clara, publicados de 2003 a 2013, compreendendo um período de 10 anos. O termo CEASI foram o achado citológico mais frequente de 64,2% (9/14) dos artigos revisados e o índice desse achado, em 13% (2/14) dos artigos, apresentaram superior ao estimado pelo Ministério da Saúde (5%), e 13% (2/14), excedeu três vezes o diagnóstico de lesão intraepitelial de baixo grau. Dos sete artigos analisados, apenas dois faziam uso da Nomenclatura oficial, um trabalho fez uso de mais de uma nomenclatura, e somente três subcategorizou o termo CEASI. Os dados obtidos mostram que esse termo continua a ser terreno muito controverso, onde ainda há muita subjetividade, e que ainda há resistência por parte dos patologistas no emprego da nomenclatura oficial nos laudos citológicos. Medidas de controle de qualidade devem ser implantadas pelos laboratórios para minimizar esse problema e maiores esforços devem ser empregados no sentido de estimular o uso da nomenclatura oficial. Ressalta-se que a comunicação entre os profissionais clínicos e os patologistas sempre que necessário é um aspecto importante na garantia da qualidade em prevenção do câncer de colo uterino.

**Palavras-chave:** Células Escamosas atípicas de Significado Indeterminado. ASCUS. Nomenclatura para laudos cervicais. Lesões Intraepiteliais

## ABSTRACT

The term Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (CEASI) was introduced by the Bethesda System in 1988, spawning several discussions about the abuse of this diagnosis and the most appropriate clinical approach to be followed. Although this term was only deployed in Bethesda System, various cytological classification systems have been proposed from numerical classification of Papanicolaou in 1941, in order to detect cancer precursor lesions of the cervix. And this diversity of terminology used in cervical smear results have caused some conflicts, resulting in different perceptions to the clinical significance of these classifications used. This study aimed to review the literature in order to determine the frequency of CEASI, found by the authors of the papers, and identifies the different classifications of diagnostic cytopathology Cervical used in the studies in the literature. During the review were found in the databases LILACS and SciELO, articles that supported the theme comprehensively and clearly, published from 2003 to 2013, including a period of 10 years. The term CEASI were the most frequent cytological finding of 64.2% (9/14) articles and content on this finding, in 13% (2/14) of the articles showed higher than estimated by the Ministry of Health (5%) and 13% (2/14) exceeds three times the diagnosis of low grade squamous intraepithelial lesions. Of the seven articles analyzed, only two were using the official nomenclature, a work made use of more than one classification, and only three subcategorizou the term CEASI. The data obtained show that this term remains very controversial land where there is still a lot of subjectivity, and that there is still resistance by pathologists in the use of official nomenclature in cytological reports. Quality control measures must be implemented by laboratories to minimize this problem and greater efforts should be employed to stimulate the use of the official nomenclature. It is noteworthy that the communication between the professional clinicians and pathologists when needed is an important aspect of quality assurance in preventing cervical cancer.

**Keywords:** Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. ASCUS. Nomenclature for cervical reports. Intraepithelial lesions.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Anatomia do Útero.....	18
Figura 2-	Anatomia e visão do colo uterino.....	19
Figura 3-	Zona de transformação. Esquema representando a localização da zona de transformação.....	21
Figura 4-	Epitélio Escamoso Estratificado não queratinizado. Representação esquemática do epitélio escamoso estratificado e das células que o constituem.....	22
Figura 5-	Células Parabasais.....	22
Figura 6-	Células Intermediárias.....	23
Figura 7-	Células Superficiais.....	23
Figura 8-	Células Endocervicais.....	24
Figura 9-	Anormalidades Celulares.....	25
Figura 10-	Infecção por HPV. Representação esquemática da infecção pelo HPV nas células do epitélio cervical e sua evolução no decorrer do tempo.....	28
Figura 11-	Conduta recomendada para pacientes com CEASI-NN, segundo o Instituto Nacional do Câncer.....	37
Figura 12-	Conduta recomendada para pacientes com CEASI-AG, segundo o Instituto Nacional do Câncer.....	38
Gráfico 1-	Representação gráfica da prevalência de alterações celulares e CEASI em relação as regiões de estudo dos artigos apresentados na tabela 1.....	48

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 -	Evolução Histórica das lesões precursoras do Câncer Cérvico - uterino.....	29
Tabela 1-	Prevalência de lesões intraepiteliais do colo uterino encontradas em artigos publicados na literatura brasileira no período de 2005 a 2012.....	45
Tabela 2-	Correlação cito-histológica das mulheres com diagnóstico de CEASI, encontrada em artigos publicados na literatura brasileira no período de 2004 à 2012.....	49
Tabela 3-	Nomenclaturas utilizadas nos laudos citopatológicos estudados após a implantação da Nomenclatura Brasileira no ano de 2006 e o uso da subcategorização das CEASI .....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCU	Câncer do Colo do Útero
CEA / ASC	Células Escamosas Atípicas / <i>Atypical Squamous Cells</i>
CEASI/ASCUS	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado / <i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>
CEASI-AG/ASC-H	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, não podendo afastar lesão de Alto Grau / <i>atypical squamous cells of undetermined significance, and can not fend high-grade lesion</i>
CEASI-NN/ASC-US	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, possivelmente não neoplásico / <i>Atypical squamous cells of undetermined significance, possibly non-neoplastic</i>
CGASI / AGUS	Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado / <i>Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance</i>
CH	Captura Híbrida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
MS	Ministério da Saúde
HPV	Papilomavírus Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JEC	Junção Escamocolunar
LIE AG/HSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau / <i>high-grade intraepithelial lesion</i>
LIE BG/LSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau / <i>Low grade intraepithelial lesion</i>
LIE/SIL	Lesão Intraepitelial Escamosa / <i>Squamous Intraepithelial Lesion</i>
LPCCU	Lesões Precursoras do Câncer do Colo do Útero
NBLC	Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais
SISCOLO	Sistema de Informação de Controle do Colo do Útero
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NIC I/II/III	Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 1 / grau 2 / grau 3
OMS	Organização Mundial da Saúde
SITEC	Sistema Integrado Tecnológico em Citopatologia

## SUMÁRIO

<b>1</b>	- <b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	- <b>OBJETIVOS</b> .....	16
<b>2.1</b>	- <b>Objetivo geral</b> .....	16
<b>2.2</b>	- <b>Objetivo específico</b> .....	16
<b>3</b>	- <b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	17
<b>3.1</b>	- <b>O útero</b> .....	17
3.1.1	- Anatomia do Útero.....	17
3.1.2	- Colo uterino.....	18
3.1.3	- Histologia uterina.....	19
3.1.3.1	- Junção Escamocolunar.....	20
3.1.4	- Citologia Uterina.....	21
3.1.4.1	- Células do Epitélio Escamoso Estratificado não queratinizado.....	21
3.1.4.2	- Células do Epitélio Endocervical.....	24
<b>3.2</b>	- <b>Exame Citopatológico (Papanicolaou)</b> .....	24
<b>3.3</b>	<b>Lesões Precursoras do câncer Cérvico-uterino (LPCCU)</b> .....	26
<b>3.4</b>	- <b>O Papilomavírus Humano e sua relação com as LPCCU</b> .....	27
<b>3.5</b>	- <b>Evolução da classificação citológica cérvico - uterina</b> .....	28
<b>3.6</b>	- <b>Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais (NBLC)</b> .....	32
<b>3.7</b>	- <b>Histórico e definição da citologia de Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (CEASI)</b> .....	34
<b>3.8</b>	- <b>Índices Aceitáveis de Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (CEASI)</b> .....	35
<b>3.9</b>	- <b>Conduta na citologia de Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, possivelmente não neoplásica (CEASI-NN)</b> .....	36
<b>3.10</b>	- <b>Conduta na citologia de Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado não podendo afastar lesão de alto grau (CEASI-AG)</b> ....	37
<b>3.11</b>	- <b>Outros métodos diagnósticos para detectar alterações celulares do colo do útero</b> .....	39

3.11.1	- Exame Colposcópico.....	39
3.11.2	- Exame Histológico.....	39
3.11.3	- Captura Híbrida.....	40
<b>4</b>	- <b>METODOLOGIA</b> .....	<b>42</b>
<b>4.1</b>	- <b>Desenho do estudo</b> .....	<b>42</b>
<b>4.2</b>	- <b>População do estudo</b> .....	<b>42</b>
<b>4.3</b>	- <b>Procedimentos</b> .....	<b>42</b>
4.3.1	- Coleta de dados.....	43
4.3.2	- Análise e Interpretação dos Resultados.....	43
4.3.3	- Discussão dos Resultados.....	43
<b>5</b>	- <b>RESULTADOS</b> .....	<b>44</b>
<b>6</b>	- <b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>53</b>
<b>7</b>	- <b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>64</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>65</b>

## 1 – INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, com aproximadamente 500 mil casos novos por ano no mundo. (ÁRCARO et al., 2010). E segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o Brasil, no ano de 2013 esperam-se 17.540 casos novos de CCU, com um risco estimado de 17 casos a cada 100 mil mulheres. (INCA a , 2011).

Por ser uma doença de evolução lenta, a mortalidade por este tipo de câncer é possível de ser evitada quando o diagnóstico e o tratamento das lesões precursoras são realizados na fase inicial (UCHIMURA et al., 2009). O rastreamento de lesões pré-cancerosas e cancerosas do colo do útero é realizado pelo exame citológico de Papanicolaou, o qual permite a detecção das lesões cervicais em suas fases iniciais, antes de se tornarem lesões invasivas. (STIVAL et al., 2005).

Desde a classificação de Papanicolaou, nos Estados Unidos, por volta de 1940, a incidência e mortalidade por carcinoma cervical têm sido reduzidas em mais de 70% dos casos (VAUCHER et al., 2006). A partir da classificação numérica de Papanicolaou, datada de 1941, vários sistemas de classificação citológica foram propostos, com o objetivo de detectar as LPCCU, evitando, assim, a sua progressão (BARCELOS et al., 2007).

Atualmente, no Brasil, o relato do diagnóstico citológico é realizado segundo a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais que tem sido revisada constantemente, e sua similaridade com o Sistema de Bethesda 2001 facilita a equiparação dos resultados nacionais com os encontrados em publicações científicas internacionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Assim, as nomenclaturas dos resultados do exame de Papanicolau, que fazem uso de classes numéricas ou a classificação utilizada pela Organização Mundial de Saúde, que utiliza o termo displasia, não devem ser mais usadas no país, pois essas classificações diferenciam de forma indevida graus de doença pré-invasiva (INCA b, 2011).

No entanto, devido à diversidade de nomenclaturas utilizadas em exames citopatológicos cervicais (HOWELL et al., 2010), estudos mostram, há décadas, que as alterações na terminologia têm ocasionado alguns conflitos, como demonstrado no estudo realizado por Maguire, em 1988 (citado por Aguiar et al., (2011)), em que os autores não observaram concordância entre as 34 entidades citológicas incluídas no estudo, e os clínicos demonstraram diferentes percepções para o significado dessas classificações utilizadas.

Outro ponto de controvérsias entre os citologistas está na categoria de “células escamosas atípicas de significado indeterminado (CEASI)” (do inglês *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* – ASCUS), as quais se caracterizam por anormalidades celulares mais intensas que reações inflamatórias reacionais, mas que são insuficientes para caracterizar um diagnóstico definitivo de lesão intraepitelial escamosa (LIE) (do inglês, *Squamous Intraepithelial Lesion* - SIL) (VAUCHER et al., 2006).

A partir de 2001, depois de realizada a revisão do TBS (*The Bethesda System* – Sistema de Bethesda), essa categoria diagnóstica foi subdividida em: células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásico (CEASI-NN) (do inglês ASC-US - *Atypical squamous cells of undetermined significance, possibly non-neoplastic*) e alterações celulares que não excluem lesão intraepitelial escamosa de alto grau CEASI-AG (do inglês ASC-H - *atypical squamous cells of undetermined significance, and can not fend high-grade lesion*) (VAUCHER et al., 2006). Essa nova classificação foi uma tentativa de refletir melhor as alterações que, apesar de menos definidas, poderiam representar LPCCU (FERNANDES et al., 2012).

Apesar dessa tentativa de melhor discernimento (RUSSOMANO et al., 2008), o diagnóstico citológico de células escamosas atípicas (CEA) (do inglês “*atypical squamous cells*”, ASC) pode ser um problema para o ginecologista, pois essa categoria não representa uma entidade biológica, mas sim uma mistura de diagnósticos diferenciais e dificuldades diagnósticas. Em vista disso, as CEASI representam dúvida diagnóstica, apresentando potencial para o uso exagerado em casos de incerteza (BORTOLON et al., 2012).

Por isso, a preocupação com os índices elevados de falsos negativos e positivos, assim como o excesso de diagnósticos de CEA, em laudos citológicos na prevenção do câncer do colo do útero é mundial (DUNCAN e JACOB, 2005). Acredita-se então que o estudo de frequência do diagnóstico citopatológico de CEASI pode contribuir para as ações de controle dos laboratórios e o levantamento da frequência dessas alterações citológicas em uma extensa base de dados, pode nos fornecer subsídios para investigação posterior de possíveis lesões cervicais pré-invasivas nessa população, expressas em novas citologias ou em laudos histopatológicos advindos de biópsias guiadas por exames colposcópicos (FERNANDES et al., 2012).

## **2 – OBJETIVOS**

### **2.1 - Objetivo Geral**

Realizar pesquisa bibliográfica em artigos e periódicos sobre a prevalência de células escamosas atípicas de significado indeterminado e a utilização das diferentes nomenclaturas nos laudos citopatológicos, assim como os possíveis conflitos associados a sua interpretação.

### **2.2-Objetivos Específicos**

- Analisar se a frequência de CEASI está de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde e discutir as possíveis discordâncias encontradas;
- Caracterizar a frequência de CEASI por região de estudo dos artigos revisados, frente as demais alterações celulares;
- Avaliar a nomenclatura adotada nos laudos citopatológicos estudados pelos autores dos artigos revisados;
- Investigar o uso das subcategorias nas nomenclaturas utilizadas pelos artigos revisados;

### **3 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

#### **3.1 – O útero**

##### **3.1.1 – Anatomia do útero**

O útero é um órgão com forma semelhante à uma pêra (KOSS e GOMPEL, 2006). É um órgão muscular, côncavo e de paredes espessas. Geralmente está localizado na pelve menor, entre a bexiga e o reto, embora possa variar de forma e tamanho, localização e estrutura, de acordo com a idade, a paridade e a estimulação hormonal. O útero mede cerca de 7 cm de comprimento, 5 cm de largura e 2,5 cm de espessura (CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012).

Este órgão está dividido da seguinte forma: a parte superior das tubas uterinas (conhecida como fundo do útero), uma região central delgada (conhecida como corpo do útero) e uma parte mais estreita que possui uma abertura para a vagina (conhecida como colo do útero). Sua parte interior é conhecida como cavidade uterina. O útero apresenta uma cavidade única, que é larga e triangular na região do corpo (cavidade endometrial) e se limita a um tubo estreito no interior do colo ou cérvix (canal endocervical). O ponto de transição entre a cavidade endometrial e o canal endocervical é denominado de ístmo interno, a abertura do canal endocervical para o interior da vagina é conhecida como óstio externo (ELEUTÉRIO JUNIOR, 2003). Toda a estrutura descrita acima pode ser observada esquematicamente na fig. 1.

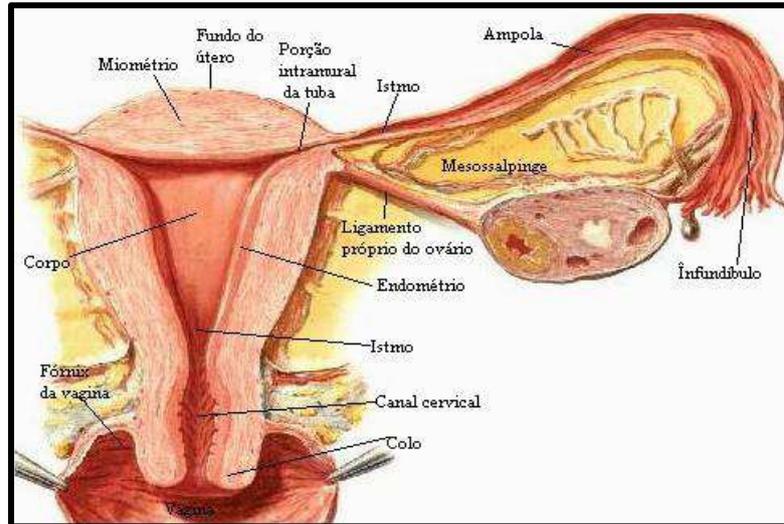


Figura 1: Anatomia do útero. Fonte: < <http://www.raiosxbr.com/anatomia-1/sobota-anatomia-parte-2> >. Acesso em: 29 de jul. de 2013.

### 3.1.2 – Colo Uterino

Apesar de ser uma parte do útero, as suas características anatômicas, funcionais, histológicas e patológicas tornam o colo do útero de grande importância, e alguns autores o estudam como órgão à parte que se modifica no decorrer da vida. O colo é a parte inferior do útero que o conecta à vagina. Este produz muco que durante uma relação sexual ajuda o espermatozoide a mover-se da vagina para o útero. Na menstruação, o sangue flui do útero através do colo até a vagina, de onde sai do corpo. No período de gravidez, o colo fica completamente fechado. Durante o parto, o colo se abre e o bebê passa através dele até a vagina (SOLOMON e NAYAR, 2005).

Ele estende-se pósterio-inferiormente e apresenta forma cilíndrica, com comprimento variável entre 2,5 e 3 cm. Faz a comunicação entre a cavidade uterina e a vagina pelo óstio do útero, sendo revestido por uma membrana mucosa denominada porção interna do colo do útero, ou endocérvice, e corresponde ao canal endocervical. A porção externa do colo do útero que se estende do óstio do útero (externo) ao fôrnix da vagina, é chamado de ectocérvice (como pode ser observado na fig. 2). São nessas regiões onde ocorre grande parte das neoplasias relacionadas ao útero (KOSS e GOMPEL, 2006; CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012).

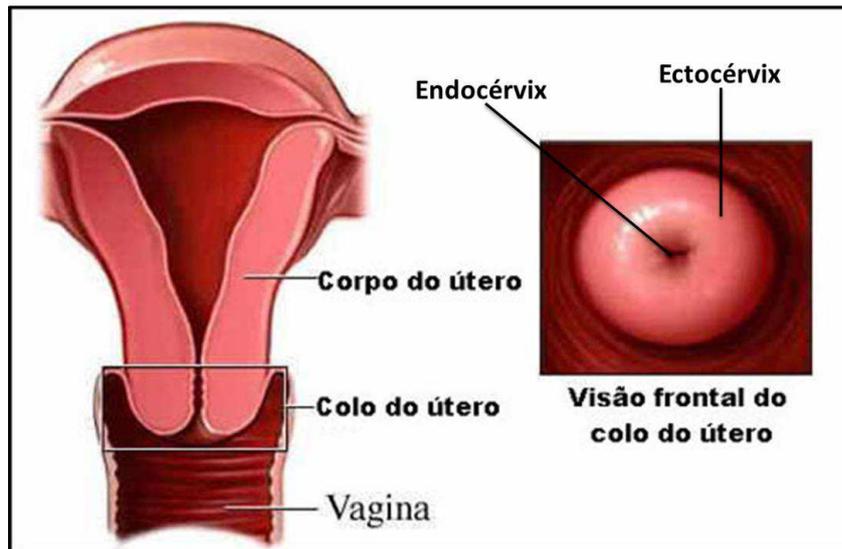


Figura 2: Anatomia e visão do colo uterino.  
 Fonte: <<http://labpath.blogspot.com.br/2012/05/carcinoma-de-colo-de-utero.html>>. Acesso em: 26 de jul. de 2013.

### 3.1.3- Histologia Uterina

No colo do útero normal são encontrados dois tipos de epitélios, o epitélio escamoso estratificado não queratinizado, que reveste a ectocérvice, e o epitélio colunar simples secretor, que reveste a endocérvice (MACHADO, 2008).

O epitélio escamoso estratificado não queratinizado reveste os pequenos lábios da vulva, a vagina e a parte externa do colo uterino (a ectocérvice ou porção vaginal da cérvice) (KOSS e GOMPEL, 2006). Ele apresenta-se diferenciado em várias camadas de células: basal, parabasal, intermediária e superficial. A camada basal é constituída por uma única camada de células pequenas e com capacidade mitótica, apoiada pela lâmina basal. A camada parabasal pode apresentar várias camadas de células, maiores que as da camada basal, e tem papel importante na regeneração epitelial. A diferenciação e a maturação das células parabasais levam à formação da camada de células intermediárias, e sua espessura varia de acordo com estímulos hormonais do ciclo menstrual. A camada de células superficiais é a porção mais diferenciada desse epitélio, portanto madura, e que sofre descamação (CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012).

O canal cervical é revestido por epitélio simples cilíndrico com raras células ciliadas e possui estruturas tubulares secretoras de muco. O epitélio endocervical é composto por uma

camada única de células colunares altas. Sua atividade secretora é regulada pelo estrógeno e atinge sua atividade máxima no momento da ovulação. O endométrio possui um epitélio de revestimento simples cilíndrico e uma lâmina própria, associado a glândulas endometriais produtoras de muco (KOSS e GOMPEL, 2006; CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012).

### 3.1.3.1 – Junção Escamocolunar (JEC)

A área do colo na qual o epitélio do tipo endocervical encontra o epitélio estratificado escamoso é conhecida como junção escamocolunar (JEC) (KOSS e GOMPEL, 2006) e é neste local onde ocorrem estudos de diversos eventos neoplásicos e onde surgiu 90% das lesões cancerosas do colo do útero (MACHADO, 2008).

Teoricamente a JEC original deve está localizada na região do orifício externo da cérvix, no entanto, a posição da JEC varia de acordo com a anatomia cervical e com a distribuição das células basais e das subcolunares de reserva presentes cranialmente a essa junção (fig. 3). Este processo todo é determinado por ação dos hormônios sexuais femininos, que promovem a proliferação e maturação destes epitélios. Assim, o local da JEC varia de acordo com a faixa etária, em consequência das diferenças de produção hormonal nos diferentes estágios da vida da mulher (CRUM CP, 2005; KOSS e GOMPEL, 2006)

Cabe ressaltar que ectocérvice não é sinônimo de epitélio estratificado escamoso, nem endocérvice é de epitélio simples colunar. Na maturidade sexual, é frequente situar-se essa junção por fora do canal cervical, formando a eversão ou ectopia, chamada clinicamente de mácula rubra durante o exame especular. No climatério, a JEC se faz no interior do canal cervical (ELEUTÉRIO JÚNIOR, 2003).

No local da eversão, denominado zona de transformação, ocorre a re-epitelização pelo processo de metaplasia epidermóide, que constitui um epitélio de transição cuja função é substituir o epitélio glandular endocervical por epitélio escamoso (fig. 3) (COSER, et al, 2012).

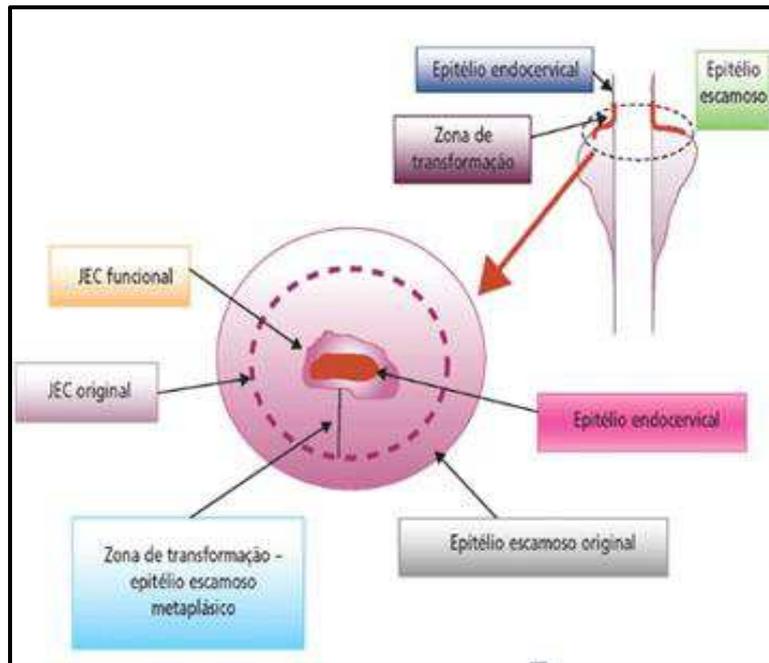


Figura 3: Zona de Transformação. Esquema Representando a localização da zona de Transformação.

Fonte: < CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012, p. 6

### 3.1.4 - Citologia Uterina

#### 3.1.4.1 Células do Epitélio Escamoso Estratificado Não Queratinizado

As células que compõem esse epitélio têm sua classificação baseada na origem histológica e são compostas de células basais, parabasais, intermediárias e superficiais. Desde a camada profunda até a superfície do epitélio, o processo de maturação dessas células leva a uma alteração na sua morfologia, com aumento no tamanho da célula e redução do volume nuclear (CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012). Esse epitélio pode ser observado esquematicamente na fig. 4.

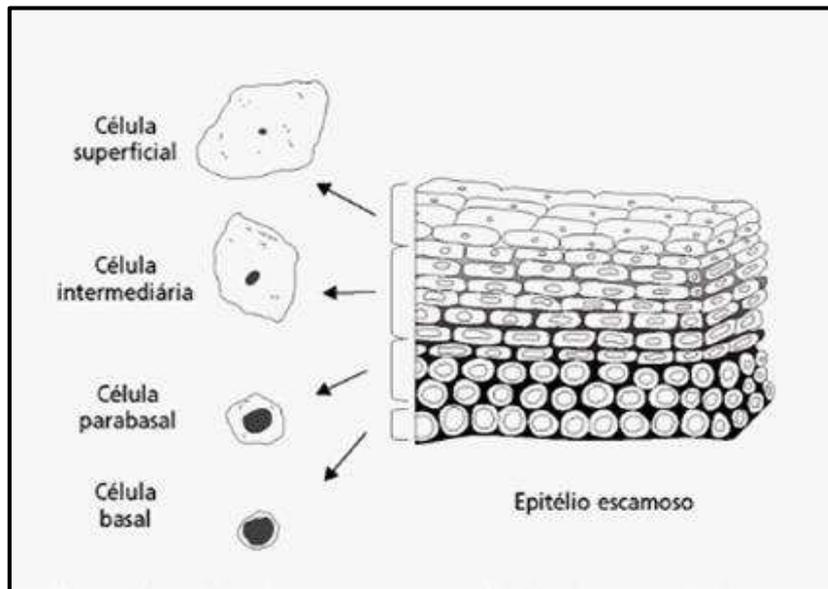


Figura 4: Epitélio Escamoso Estratificado Não Queratinizado. Representação esquemática do epitélio escamoso estratificado não queratinizado e das células que o constituem. Fonte: CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012, p.4

Na camada mais profunda desse epitélio, estão às células basais, que são basófilas, esféricas, pequenas, apresenta um diâmetro em torno de  $15\mu\text{m}$ , com núcleos relativamente grande, cada um deles apresentando um diâmetro em torno de 8 a  $10\mu\text{m}$ . Os núcleos são centrais, e são circundados por pouco citoplasma. São células que sofrem mitose e mantêm a renovação do epitélio escamoso (KOSS e GOMPEL, 2006; CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012).

As células parabasais são maiores, medem entre 15 e  $30\mu\text{m}$  de diâmetro, apresentam-se arredondas, com citoplasma mais abundante que as basais, e bordas bem delimitadas, sendo o citoplasma basófilo, denso e de coloração azul-esverdeada. Seus núcleos ocupam uma grande porção da célula (fig. 5) (KOSS e GOMPEL, 2006 ; CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012).

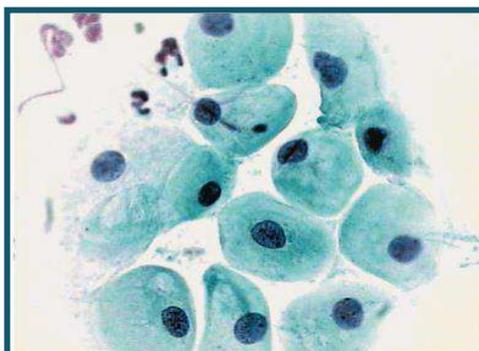


Figura 5: Células Parabasais. Fonte: CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012.

A zona intermediária do epitélio escamoso é a mais exuberante dentro desta estrutura epitelial. As células intermediárias têm forma poligonal, medem entre 15 a 40 $\mu$ m de diâmetro e seus núcleos apresentam diâmetros entre 8 e 10 $\mu$ m. O núcleo apresenta forma arredondada e possuem cromatina finamente granular. Tem citoplasma abundante, normalmente cianófilo e contêm glicogênio (fig. 6). A quantidade de glicogênio aumenta sob efeito da progesterona e pode ser significativa durante a gravidez (KOSS e GOMPEL, 2006; CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012).

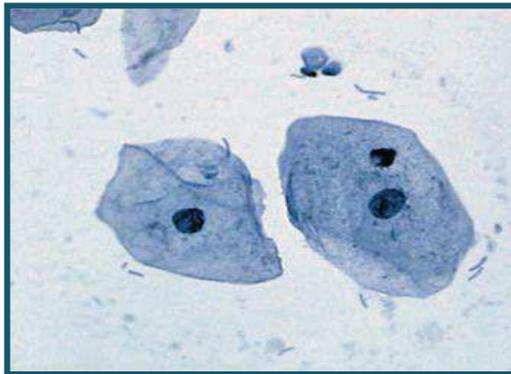


Figura 6: Células Intermediárias. Fonte: CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012.

A camada superficial é composta por 3 a 6 camadas de células maiores, com diâmetro entre 50 e 60 $\mu$ m. Apresentam citoplasma abundante, poligonal, de aspecto delicado, transparente e rico em pré-queratina. O núcleo torna-se condensados (picnóticos) e seus diâmetros reduzem-se para nada além de 5 a 6 $\mu$ m (fig. 7). (KOSS e GOMPEL, 2006; CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012).

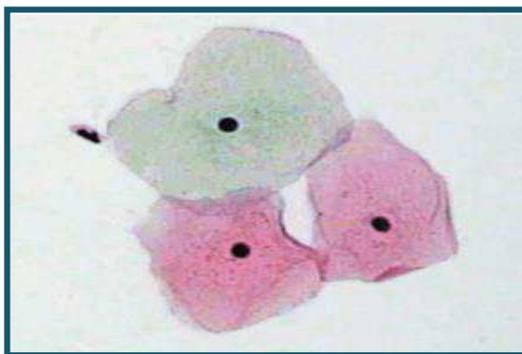


Figura 7: Células Superficiais. Fonte: CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012.

### 3.1.4.2 Células do Epitélio Endocervical

O epitélio cilíndrico simples que reveste a endocérvice é constituído por células produtoras de muco e células ciliadas. O aspecto das células endocervicais é bastante variável, e depende da forma que estão posicionadas. São células colunares, medindo entre 20 e 30  $\mu\text{m}$  de comprimento e 8 a 10  $\mu\text{m}$  de diâmetro. Possuem núcleo redondo ou oval, volumoso, excêntrico e com cromatina finamente granular. O citoplasma apresenta-se basófilo, delicado e vacuolizado. Normalmente descamam em agrupamentos de células, que podem ter disposição em “favo de mel”, quando vistas de cima, e em “paliçada”, quando vistas lateralmente (KOSS e GOMPEL, 2006 ; CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012).



Figura 8: Células Endocervicais. Fonte: CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012.

## 3.2 - Exame Citopatológico (Papanicolaou)

O exame citopatológico é mencionado como um instrumento para a detecção precoce de anormalidades nas células que constituem o colo uterino, como pode ser observado na fig. 9. Sendo considerado como um método eficiente por possibilitar a identificação da existência ou não de lesões precursoras dessa patologia, as quais são tratáveis se descobertas no início do seu desenvolvimento. Resultando com isso no decréscimo da mortalidade feminina por esse tipo de neoplasia (TAVARES et al., 2007).

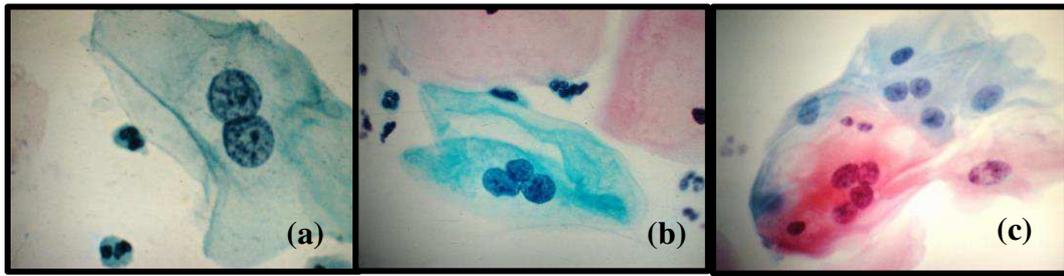


Figura 9: Anormalidades celulares. (a) binucleação; (b) Trinucleação; (c) Policromasia.  
Fonte: CONSOLARO e MARIA-ENGLER, 2012.

Por isso, a citologia oncótica é o principal método para o diagnóstico precoce das lesões cervicais (GONTIJO et al., 2004). Ainda que seja um exame rápido, de baixo custo sua técnica de realização é vulnerável a erros de coleta e de preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados (CAETANO et al., 2006).

Este estudo permite a identificação de um conjunto de alterações celulares classificadas de acordo com a presença e o grau das atipias apresentadas. O exame de Papanicolaou tem sido avaliado em diversos trabalhos e, em muitos deles, é considerado um método bastante confiável para detectar as lesões cervicais (BUENO, 2008).

A realização do exame é bastante simples. Introduce-se de um espéculo vaginal bivalvar não lubrificado e colhe-se material da ectocérvice (incluindo a zona de transformação) com auxílio de espátula de Ayre e do canal endocervical com escova endocervical descartável. O material assim obtido é estendido em uma lâmina de vidro para microscopia com uma extremidade fosca devidamente identificada. Posteriormente a lâmina é corada pela técnica de Papanicolaou (WOLSCHICK et al., 2007).

Normalmente não é doloroso, mas um desconforto variável pode acontecer, de acordo com a sensibilidade individual de cada paciente. As mulheres devem ser previamente orientadas a não terem relações sexuais, a não fazerem o uso de duchas, medicamentos ou exames intravaginais durante as 48 horas que precedem o exame. O exame deve ser realizado fora do período menstrual, pois o sangue dificulta a leitura da lâmina podendo até tornar o esfregaço inadequado para o diagnóstico citopatológico; contudo, pode ser realizado em situações particulares (BRITO; NERY; TORRES, 2007)

A citologia é indicada em mulheres de 25 a 60 anos e deve ser feito a cada três anos, no máximo, se houver dois resultados negativos anteriormente para controle do câncer do colo do útero. Para qualquer lesão encontrada, seja ela a mais simples, deve-se repetir o exame para controle a cada ano (ARAÚJO, 2009).

De acordo com Ministério da Saúde (2011) no Brasil a nomenclatura recomendada para os exames citopatológicos é a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais, que utiliza os seguintes termos citológicos: lesão intraepitelial de baixo grau / LIE BG nos casos que compreendem as alterações sugestivas de infecção pelo HPV e em casos de NIC I, lesão intraepitelial de alto grau / LIE AG, utilizado nos casos em que há a ocorrência de NIC II e III, e Células escamosas atípicas de significado indeterminado / CEASI, utilizado nos casos em que é determinado a presença de achados citológicos insuficientes para ser considerado um diagnóstico de LIE. Esta última deve ser categorizada em “possivelmente não neoplásica” ou quando “não se pode afastar lesão de alto grau”.

### **3.3 - Lesões Precursoras do Câncer do Colo do Útero (LPCCU)**

As LPCCU são entendidas como alterações cervicais pré-malignas, que constituem uma série de modificações no epitélio original e, quando não tratadas, podem evoluir para o câncer cervical (MEDEIROS et al., 2005).

Histologicamente, apresentam desorganização do epitélio escamoso, atipias nucleares e mitoses anômalas. As lesões bem diferenciadas são lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LIE BG), e as com menor diferenciação são lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (LIE AG). As LIE BG correspondem a Neoplasia Intraepitelial Cervical grau I (NIC I), displasia leve e alterações associadas ao HPV; já as LIE AG incluem as displasias moderada e grave, o carcinoma *in situ* e as lesões previamente denominadas de Neoplasia Intraepitelial Cervical II (NIC II) e Neoplasia Intraepitelial Cervical III (NIC III) (SOLOMON e NAYAR, 2005; KOSS e GOMPEL, 2006).

A maioria das neoplasias inicia na junção entre o epitélio escamoso da porção intravaginal do colo e o epitélio colunar endocervical, a zona de transformação; é onde ocorre a metaplasia escamosa. Da zona de transformação, as neoplasias podem direcionar-se ao epitélio escamoso da ectocérvice ou ao epitélio endocervical. As lesões do epitélio escamoso são distintas das do epitélio endocervical, facilitando o diagnóstico (KOSS e GOMPEL, 2006).

As lesões do epitélio escamoso mantêm as características do epitélio e as do epitélio endocervical possuem células semelhantes às da metaplasia escamosa. Os carcinomas de células pequenas têm origem nas células de reserva do epitélio colunar, as quais podem

desencadear adenocarcinomas. A maioria das lesões de baixo grau e dos carcinomas *in situ* queratinizantes (30% dessas lesões), são observados no epitélio escamoso da ectocérvice, podendo estender-se para o epitélio escamoso adjacente da vagina. Os carcinomas *in situ*, com células semelhantes as metaplásicas (50% dessas lesões), na sua maioria inicia na JEC e pode progredir para a ectocérvice e a endocérvice. Os carcinomas de células pequenas (10% dessas lesões) estão no canal cervical (SOLOMON e NAYAR, 2005; KOSS e GOMPEL, 2006).

### **3.4 O Papilomavírus Humano (HPV) e sua relação com as Lesões Precursoras do Câncer do Colo do Útero (LPCCU)**

Em estudos epidemiológicos, são relatados que a associação do Papilomavírus Humano (HPV) com o câncer de colo de útero é forte, independente de outros fatores de risco (RIVOIRE et al., 2006).

O HPV é um vírus de DNA, e existem mais de 100 diferentes tipos identificados por técnicas de biologia molecular. Destes, mais de 30 tipos infectam o trato anogenital, sendo que alguns são de baixo risco e outros de alto risco para o desenvolvimento do câncer cervical. Entre os HPVs de baixo risco, os tipos mais comuns são os 6 e 11, os quais provocam lesões benignas como o condiloma, e esses tipos são encontradas de forma não integrada ou episomal ao genoma da célula hospedeira. Entre os HPVs de alto risco, os tipos 16 e 18 são encontrados em lesões pré-cancerosas e câncer cervical, estando o DNA do HPV integrado ao genoma da célula hospedeira (BRAGAGNOLO et al., 2010).

Alem da infecção pelo HPV, outros fatores de risco estão associados a essa neoplasia, como o início precoce das relações sexuais, vários parceiros sexuais ao longo da vida, promiscuidade do parceiro sexual, hábito de fumar, uso de contraceptivo oral e baixo nível socioeconômico, entre outros (SILVA et.al. 2004; WHO, 2004; STIVAL et al., 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O HPV, primeiramente, infecta as células basais através de pequenas lesões no epitélio cervical ou durante o processo de metaplasia das células escamosas, quando o vírus atinge a célula – alvo, ele permanece latente ou inicia um processo de replicação viral dentro do núcleo da célula, onde sintetiza e libera partículas infectantes (SANTANA, et. al., 2008; ROSA, et. al., 2009). Essa evolução pode ser observada na fig. 5.

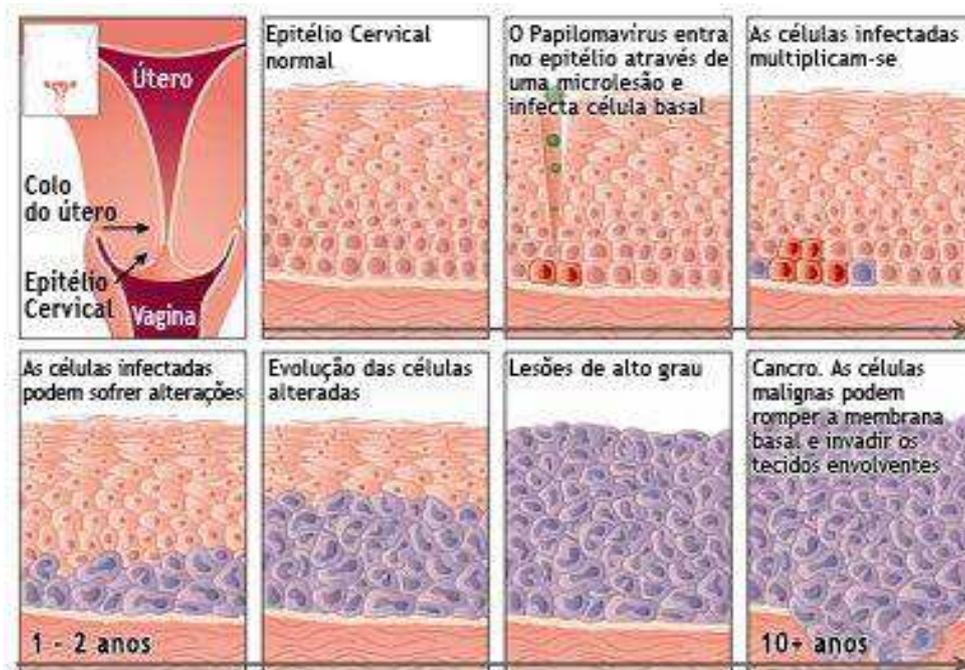


Figura 10: Infecção por HPV. Representação esquemática da infecção pelo HPV nas células do epitélio cervical e sua evolução no decorrer do tempo.

Fonte: <<http://labpath.blogspot.com.br/2012/05/carcinoma-de-colo-de-utero.html>>

Acesso em: 29 de jul. 2013.

### 3.5 – Evolução da classificação citológica cérvico-uterina

Nos últimos 60 anos, a compreensão da etiologia e patogenia da neoplasia escamosa do trato genital inferior aumentou, principalmente com o progresso dos eventos moleculares associados a essa patologia. Em resposta aos novos conhecimentos, a terminologia também mudou, originando a cada descoberta um novo sistema de classificação, que refletia o pensamento científico da época e conseqüentemente, uma conduta terapêutica própria (CARVALHO e QUEIROZ, 2010).

O quadro 1 ilustra a evolução histórica das terminologias das LPCCU correspondentes ao período de 1940 a 2008.

Papanicolaou ou 1941	Reagan 1956	Richard 1968	Richard 1990	Bethesda 1988 - 1991	Bethesda 2001	Nomenclatura Brasileira 2006
Classe I	Normal	Normal	Normal	Alterações celulares benignas	Negativo para lesões intraepiteliais ou malignidade	Alterações celulares benignas
Classe II	Atípicas	Atípicas	Atípicas	ASCUS	ASC-US: ASC-H	ASC-US ASC-H
				AGUS		Atrypas de significado interterminado de origem indefinida: Possivelmente não neoplásica, não podendo afastar HSIL de alto grau
Classe III	Displasia Leve	NIC I	NIC LHPV Baixo grau	LSIL	LSIL	LSIL
	Displasia Moderada	NIC II	NIC II	HSIL	HSIL	HSIL
	Displasia acentuada	NIC III	NIC III Alto grau Carcinoma <i>in situ</i>			
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i>				HSIL, não podendo excluir microinvasão
Classe V	Carcinoma escamoso invasor	Carcinoma escamoso invasor	Carcinoma escamoso invasor	Carcinoma invasor de células escamosas	Carcinoma de células escamosas	Carcinoma epidermoide invasor
	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma invasor	Adenocarcinoma <i>in situ</i> Adenocarcinoma invasor	Adenocarcinoma <i>in situ</i> Adenocarcinoma invasor

Quadro 1: Evolução histórica das lesões precursoras do câncer cérvico-uterino.

Fonte: CARVALHO E QUEIROZ (2007)

Em 1941, perante a variedade de epitélios atípicos encontrados na cérvix, Papanicolaou elabora a primeira classificação dessas alterações, criando um sistema de "classe", que permitiam descrever os achados dos esfregaços. Ela se caracterizava pelo grau de convicção a respeito da presença de células malignas no esfregaço. As lesões foram assim classificadas: Classe I indicava a ausência de células atípicas ou anormais; Classe II designava citologia atípica, mas sem evidência de malignidade; Classe III apontava citologia sugestiva, mas não conclusiva, de malignidade; Classe IV determinava citologia fortemente sugestiva de malignidade e, finalmente, a Classe V que indicava citologia conclusiva de malignidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; MACHADO, 2008).

Dando continuidade às investigações acerca das LPCCU, em 1956, Dr. James W. Reagan reconheceu a importância em estabelecer a ocorrência das alterações cervicais e

definiu o termo “displasia” para designar anormalidades intermediárias entre o epitélio normal e o Carcinoma *in situ*, tanto em exames histológicos como nos citológicos (CARVALHO e QUEIROZ, 2010). A displasia referia-se a uma lesão constituída por células atípicas situadas no epitélio e que conserva certo grau de estratificação para a superfície. Essa displasia foi dividida em três graus: displasia leve, displasia moderada e displasia grave. Reagan também introduziu o termo carcinoma *in situ*, que corresponderia a um antecessor verdadeiro do câncer invasivo. Neste contexto, essa classificação mais minuciosa assumiu o lugar do sistema popular de categorização de Papanicolaou. Ressalta-se que muitos outros termos foram propostos, mas não foram muito aceitos pelo público científico. A popularidade da nomenclatura *displasia/carcinoma in situ* tornou-se a terminologia dominante (SELLORS, 2004)

Passados os anos e mediante vários estudos, chegou-se à conclusão de que os termos displasia e Carcinoma *in situ* eram considerados definições errôneas, já que existia uma continuidade de mudanças celulares, além de uma correlação entre progressão e grau das lesões. Assim, essas terminologias passaram a ser arbitrárias e superficiais, levando a diferentes abordagens de tratamento sem consistência devido à falta de confiabilidade dos diagnósticos, apesar de ainda hoje, ser observada na prática a ampla utilização desses termos (CARVALHO e QUEIROZ, 2010).

Contudo, em 1968, Richart propôs que todas as lesões precursoras, independente do seu grau de diferenciação, poderiam evoluir para câncer invasivo (KOSS e GOMPEL, 2006), criando assim uma nova terminologia com o propósito de melhor definir a biologia e a história natural das lesões específicas do colo uterino, referidas até então como displasias, termo que era utilizado para qualquer tecido do corpo que apresentasse as alterações atípicas. Esta nova terminologia foi universalmente denominada Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) para indicar uma gama de atipias celulares limitadas ao epitélio do colo do útero. Esta foi dividida em graus I, II e III. A NIC I correspondia à displasia leve, quando acometia um terço do epitélio; NIC II, à displasia moderada, quando acometia dois terços do epitélio; e NIC III, quando já agredia três terços do epitélio. Esta última conferiu que alterações como carcinoma *in situ* e uma displasia grave, não reproduziam na prática diária nenhum grau de consistência. Richart argumentava que todas as lesões, independente do seu grau, deveriam ser examinadas, através da colposcopia e histologia, para que fosse possível definir sua natureza e um melhor tratamento (MACHADO, 2008; BUENO, 2008).

Com a expansão da tecnologia molecular nos estudos das lesões do colo uterino no final dos anos 70, identificou-se a forte presença do HPV nessas lesões, que eram suspeitas de

Doenças Sexualmente Transmissíveis/DST desde a antiguidade. Esse achado levou a confusões nas nomenclaturas utilizadas, pois surgiu uma proliferação de termos, como condiloma achatado, condiloma plano, atípi verrucosa, para designar a presença do vírus. Apesar dessa confusão, uma certeza os estudiosos tinham: a presença do HPV nas lesões intraepiteliais, ficando este como principal agente etiológico para o CCU (SELLORS, 2004).

Diante desses novos achados, principalmente da forte ligação entre HPV e as NICs, no ano de 1988, um grupo de estudiosos reunido no NCI, em um simpósio em Bethesda/Maryland, introduziu uma nova terminologia para a citologia, que ficou conhecida como o Sistema de Bethesda/TBS. O principal objetivo era estabelecer normas de classificação citológica diminuindo assim a ocorrência de confusões diagnósticas com relação às alterações celulares benignas encontradas e as alterações atípicas (VEIGA et al., 2006). Este sistema teve duas revisões nos anos de 1991 e 2001, procurando uniformizar as terminologias, assim como as condutas para cada classificação.

Após alguns anos de ensaios clínicos, em 1991, o TBS foi revisto. Nessa nova classificação a infecção do HPV foi incluída em função do risco evolutivo e alterou a terminologia Neoplasia Intraepitelial Cervical/NIC para Lesão Intraepitelial/LIE. Isso se deu pelo fato de que o termo NIC já classificava como neoplasia uma entidade que, na maioria das vezes, regredia espontaneamente, podendo acontecer mesmo sem tratamento específico. Portanto, o termo “lesão” substituiu o termo “neoplasia”, visto que a associação de quaisquer graus morfológicos da alteração celular não necessariamente identifica um processo neoplásico (SOUZA et al., 2004).

Assim, nesta reunião, segundo Veiga et al. (2006, p. 76), foram introduzidos os seguintes termos citológicos: lesão intraepitelial de baixo grau/LIE BG (do inglês *low grade intraepithelial lesion* – LSIL) nos casos que compreendem as alterações sugestivas de infecção pelo HPV e em casos de NIC I, lesão intraepitelial de alto grau/LIE AG (do inglês *high-grade intraepithelial lesion* – HSIL), utilizado nos casos em que há a ocorrência de NIC II e III, e células escamosas atípicas de significado indeterminado/CEASI (do inglês *atypical squamous cells of undetermined significance* - ASCUS) utilizado nos casos em que é determinado a presença de achados citológicos insuficientes para ser considerado um diagnóstico de lesão intra-epitelial. No entanto, esta classificação não foi suficiente para realizar o diagnóstico da lesão, além de não distinguir o HPV.

Novamente no ano de 2001, com a participação de outros países, inclusive o Brasil, o NCI realizou um novo simpósio para propor um novo esquema de registro dos resultados da citologia cervical. Esta foi a última revisão do Sistema Bethesda que não modificou os

critérios morfológicos, mas trouxe a proposta de mudança na interpretação e nova divisão. Foi então modificada a categorias ASCUS/CEASI. Esta passou a ser dividida em duas categorias: Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásico / CEASI-NN ( do inglês *Atypical squamous cells of undetermined significance, possibly non-neoplastic* / ASC-US), e Células escamosas atípicas de significado indeterminado, em que não se pode afastar lesão de alto grau / CEASI-AG (do inglês *atypical squamous cells of undetermined significance, and can not fend high-grade lesion* / ASC-H) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

No sistema antigo, todas as células da categoria ASCUS / CEASI eram consideradas, equivocadamente, atípicas, mas não especificamente pré-cancerosas. O novo sistema adicionou a categoria ASC-H / CEASI-AG, facilitando a diferenciação entre as lesões que podem ou não ser de origem neoplásica. As recomendações deste simpósio estabeleceram-se como critério internacional de padronização dos diagnósticos citopatológicos até os dias atuais (CARVALHO e QUEIROZ, 2010).

Deve-se considerar, portanto, que a classificação de Bethesda com suas revisões foi um dos marcos importante no conceito das LPCCU, trazendo terminologias mais específicas e podendo, assim, nortear o profissional de saúde para um diagnóstico mais preciso (CARVALHO e QUEIROZ, 2010).

### **3.6 - Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais (NBLC)**

A Associação Brasileira de Genitoscopia referiu que o sistema de classificação Bethesda atende às necessidades primordialmente norte-americanas, não contemplando as reais necessidades dos demais países, indicando a impossibilidade de haver uma linguagem única para todo o mundo. Neste sentido, entendeu-se que era imprescindível que houvesse uma adequação de informação para o examinador e para a cliente no sentido de subsidiar a conduta a ser realizada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Por isso, no Brasil, a partir de 2002, o Ministério da Saúde (MS) através do (INCA), promoveu uma série de encontros de especialistas para definir a utilização dessa nomenclatura e as condutas preconizadas para cada diagnóstico citológico. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Fortalecendo essa premissa, o Brasil, em 2006, após reuniões de consenso com diversos segmentos da sociedade científica, elabora e lança a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Conduas Preconizadas, que estabelece uma classificação própria para o país, levando em conta suas características e a epidemiologia brasileira (CARVALHO e QUEIROZ, 2010). Fez parte dessa ação, a implementação de estratégias importantes, tais como a padronização de procedimentos e de condutas que garantam a qualidade dos processos técnicos e operacionais para o controle do câncer (INCAc, 2011).

A Nomenclatura Brasileira para Laudos de Cervicais (NBLC) foi baseada no Sistema de Bethesda e incorporada pelos laboratórios que prestam serviços ao Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo de Útero e Mama – Viva Mulher, a partir de 1998 . Foram introduzidos novos conceitos estruturais e morfológicos, o que contribuiu para melhorar o desempenho laboratorial e a relação citologia e clínica. A estrutura geral atual facilita a informatização dos laudos, o que permite o monitoramento da qualidade dos exames citopatológicos realizados para Sistema Único de Saúde (SUS). Além disso, as diretrizes visam a orientar as condutas clínicas perante as mulheres com alterações no exame citopatológico cervicovaginal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Foi inserida novas terminologias, tais como a criação de uma categoria distinta para todas as atípias de significado indeterminado e ainda a categoria “origem indefinida”, que se refere àquelas situações em que não se pode estabelecer com clareza a origem da célula atípica. A expressão “provavelmente reativa” foi substituída pela expressão “possivelmente não neoplásica” e introduziu a expressão “não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Essa nova classificação reflete uma tentativa de identificar melhor as alterações que, apesar de menos definidas, podem representar LPCCU. Foram ainda excluídos os acrônimos ASCUS e AGUS, devendo sempre constar por extenso, e essas atípias deverão sempre estar subcategorizadas em células atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásica (CEASI-NN), ou células atípicas de significado indeterminado, não se pode afastar lesão de alto grau (CEASI-AG). Essas alterações se devem ao fato da importância em intensificar a verdade biológica das mudanças progressivas passo - a - passo da evolução cancerosa e abolir algumas das dificuldades práticas em compreender estes eventos patológicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Para o acompanhamento e a avaliação do impacto da implantação da NBLC é necessário um Sistema de Informação que permita monitorar o processo de rastreamento, o diagnóstico, o tratamento e a qualidade dos exames realizados na rede SUS. Para tanto, houve

o aprimoramento do Sistema Nacional de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO), tanto na vertente tecnológica como em decorrência da implantação da NBLC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

### **3.7 - Histórico e definição da citologia Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (CEASI)**

Historicamente, o termo "Células escamosas atípicas de significado indeterminado" - CEASI, comumente referido como ASCUS (do inglês *Atypical squamous cells of undetermined significance*) foi introduzido em 1988, na primeira versão do Sistema Bethesda, para refletir a realidade e a limitação da microscopia de luz na classificação de alterações citológicas limítrofes (LEE, 2007). Este diagnóstico representava uma categoria de células escamosas que não se enquadrava em um exame normal, mas também não apresentava todas as alterações para que fosse interpretado como LIE (COX, 2005).

Segundo Souza et al. (2004, p. 234), essa categoria veio ocupar a lacuna existente na antiga classificação de Papanicolaou, composta pelas alterações nas quais o citopatologista evidencia distorções citológicas mais intensas do que as verificadas em alterações inflamatórias, sem, entretanto, preencher os critérios para sua classificação como displásicas ou neoplásicas.

A categoria CEASI inclui apenas esfregaços que têm a possibilidade de serem anormais, mas não podem ser classificados como reativos ou neoplásicos. Essa categoria representa as limitações, à luz do microscópio, seguindo critérios precisos e uniformes para a doença pré-maligna, em prever a associação entre as aparências citológicas e a infecção pelo HPV, NIC e carcinoma invasivo do colo uterino. A categoria CEASI representa, portanto, os achados citológicos que são de significância verdadeiramente indeterminada (SOUZA et al., 2004).

Inicialmente acreditava-se que todos os graus de lesões intraepiteliais eram precursores do carcinoma de colo, requerendo colposcopia e biópsia. As recomendações da classificação inicial de Bethesda com relação ao termo CEASI foram desenvolvidas para a detecção mais precoce das lesões intraepiteliais tanto de baixo como alto grau (DUNCAN e JACOB, 2004). Porém estudos demonstraram que ocorreu regressão espontânea da maioria das infecções por HPV, particularmente aquelas associadas com LIE BG em pacientes jovens;

sendo assim, a subclassificação do termo CEASI em uma categoria que permitisse a detecção de LIE AG tornou-se necessária para facilitar a conduta clínica e diminuir os custos de exames complementares excessivos (DUNCAN e JACOB, 2004).

Durante as revisões do Sistema de Bethesda foram acrescentadas várias qualificações complementares das CEASI de acordo com as alterações observadas, levando ao uso de múltiplos CEASI, tais como: "CEASI não especificado de outra forma", "CEASI favorece reativo" e "CEASI favorece lesão intraepitelial escamosa-displasia", e esse fato levou a um excesso de diagnósticos desta categoria por volta de 1996. Porém, nenhum consenso foi alcançado com relação as subcategorias e numerosos estudos mostraram que o uso destes qualificadores não era reprodutível (APGAR e ZOSCHNICK, 2003).

O diagnóstico CEASI, por si só, causava dilemas e, conseqüentemente estresses para os clínicos, devido ao fato de não haver seguimento padronizado e de ter grande variabilidade de desenlaces. Às vezes estes dilemas e estresses são inconscientemente repassados às pacientes podendo gerar angústias (MORAIS et al., 2011)

Em 2001, o termo CEASI foi substituído por Células Escamosas Atípicas/CEA, que tem definição mais estreita e somente dois qualificadores: células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas/CEASI-NN, e células escamosas atípicas, não se podendo excluir lesão escamosa de alto grau / CEASI-AG. Esta subclassificação tem por objetivo uma maior utilidade clínica através da separação clara de achados equívocos, daqueles que são preocupantes quanto à evolução para LIE AG. Como guia estatístico geral, a maioria das interpretações CEA usa o qualificador CEASI-NN em 90%-95% das vezes, com somente 5%-10% na categoria CEASI-AG (MORAIS et al., 2011).

### **3.8 - Índices Aceitáveis de Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (CEASI)**

Relata-se que subseqüentemente à introdução do termo CEASI, muitos clínicos ficaram sobrecarregados pelo excesso destes diagnósticos (BIBBO e WILBUR, 2008) fato este que não se limitou apenas aos Estados Unidos. Isto ocorreu devido, principalmente, a dois fatores: a possibilidade de processo contra médicos reduziu o limiar para o diagnóstico de anormalidades celulares em muitos laboratórios; e os casos atípicos podem ter sido

camuflados em termos vagos, até então utilizados, tais como "atipia inflamatória", "atipia benigna", "HPV limítrofe" e "atipia colicitótica" (MORAIS et al., 2011).

A unificação de todos estes termos duvidosos sob um único nome colocou em relevo a natureza subjetiva e interpretativa do diagnóstico citopatológico, algo que era desde há muito entendido pelos citologistas, porém nem sempre reconhecido pelos clínicos. Quanto às frequências de CEASI nos laboratórios, aceita-se que elas poderão variar dependendo do tipo de população estudada (se de baixo ou alto risco), dos critérios diagnósticos utilizados e da experiência e habilidade do citologista (BIBBO e WILBUR, 2008).

Se usado apropriadamente, as CEA deveriam ser uma designação infrequente, utilizada somente quando as alterações celulares não permitem uma interpretação mais definitiva. Apesar de não haver consenso sobre qual seria a porcentagem correta de CEASI em um laboratório, foram estabelecidos alguns padrões gerais quando o conceito foi introduzido na terminologia Bethesda (SOLOMON e NAYAR, 2005).

Assim, para populações de baixo risco, sugere-se que a taxa de CEASI deverá ser menos de 5% do total das citologias do laboratório. Para laboratórios que servem populações de alto risco (por exemplo, clínicas de doenças sexualmente transmitidas ou clínicas de colposcopia), a taxa de CEASI poderá ser maior. No entanto, segundo as diretrizes do Sistema Bethesda, a porcentagem de CEASI não deverá exceder 2-3 vezes a taxa de LIE BG. Assim, a relação CEASI/LIE BG ideal sugerida é de 2-3:1 (SOLOMON e NAYAR, 2005).

Logo, os parâmetros numéricos que guiam para uma mais correta interpretação do diagnóstico CEASI são: 1) o número de CEASI não deve ultrapassar duas a três vezes o número de LIE BG, em um determinado período; 2) o número de CEASI deve ficar entre 3% a 5% do total de colpocitologias do laboratório. A ausência de um número exato, absoluto, pode estar associada à presença de populações distintas de mulheres quanto ao risco para o HPV (mulheres sexualmente muito ativas x mulheres sexualmente pouco ativas), em um mesmo serviço ou local (MORAIS et al., 2011).

### **3.9 - Condutas na citologia “células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas (CEASI-NN)”**

A revisão das diretrizes brasileiras na conduta de citologias com CEASI-NN envolveu uma revisão da literatura nacional e internacional, com o objetivo de se verificar a

probabilidade das mulheres com este laudo citológico serem portadoras de lesão mais grave (lesão precursora ou câncer cervical) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde para o seguimento de paciente com CEASI é a repetição da citologia oncótica em seis meses, precedida, quando necessário, do tratamento de processos infecciosos e de melhora do trofismo genital, em mulheres acima de 30 anos. No caso de idade inferior a 30 anos, recomenda-se repetir a citologia com intervalo de 12 meses. A partir de dois exames subsequentes negativos, a paciente volta à rotina de rastreamento citológico. No entanto, se o resultado da citologia no seguimento for sugestivo de lesão igual ou mais grave que CEASI, ela deverá ser encaminhada para colposcopia. Em caso de lesão, deve-se realizar biópsia e tratamento de acordo com o laudo histopatológico. No caso de não haver lesão à colposcopia, a paciente retorna ao controle citológico semestral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

As condutas recomendadas para as pacientes com laudo citopatológico de CEASI-NN são apresentadas na Fig. 11.

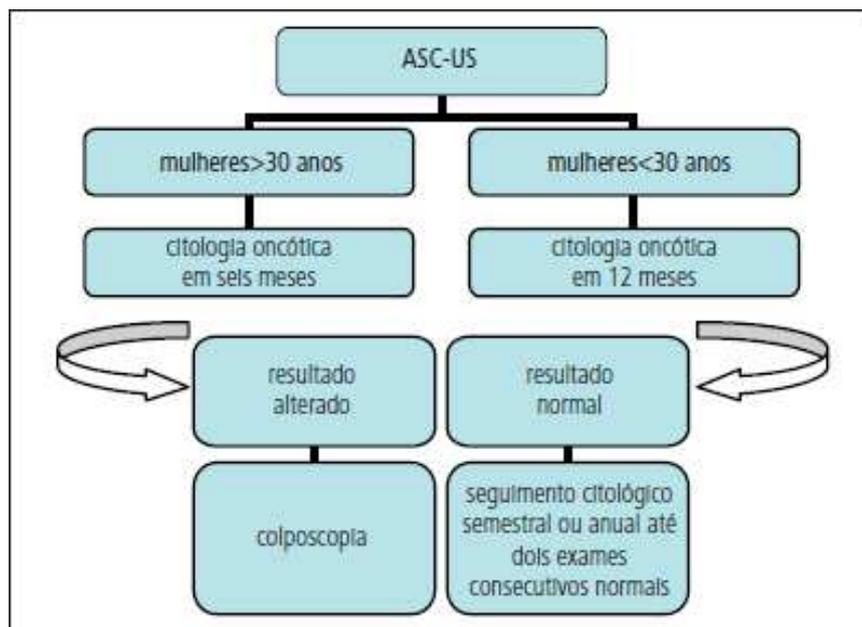


Figura 11: Conduta recomendada para pacientes com CEASI-NN, segundo o Instituto Nacional do Câncer. Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011.

### 3.10 - Conduta na citologia “Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, não sendo possível excluir lesão intraepitelial de alto grau (CEASI-AG)”

CEASI-AG não é um achado citológico frequente, mas diante de seu diagnóstico existe a necessidade de avaliação mais rigorosa da paciente. Embora esse diagnóstico seja menos comum que o de CEASI-NN, o risco de lesão de alto grau (NIC II/III) é maior (RUSSOMANO et al., 2008).

No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza a realização de colposcopia em todas as mulheres com diagnóstico citológico de CEASI-AG. Caso a colposcopia satisfatória não evidencie lesão, deve-se repetir a citologia em seis meses e retornar ao controle habitual após duas citologias consecutivas normais. Se o resultado mantém o mesmo diagnóstico de CEASI-AG ou demonstra agravamento de lesão, mesmo com colposcopia normal, é recomendável a exérese da zona de transformação. Sendo detectada lesão à colposcopia, realiza-se biópsia dirigida com recomendação específica a partir do laudo histopatológico. Nos casos de colposcopia insatisfatória, deve-se colher nova citologia com amostra endocervical. Mantendo o mesmo grau de lesão, ou agravamento, é recomendável a conização para diagnóstico definitivo. Se a citologia for normal, a paciente deverá ser mantida sob vigilância com nova citologia a cada seis meses, e só retornar ao seguimento normal após duas citologias negativas consecutivas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). As condutas

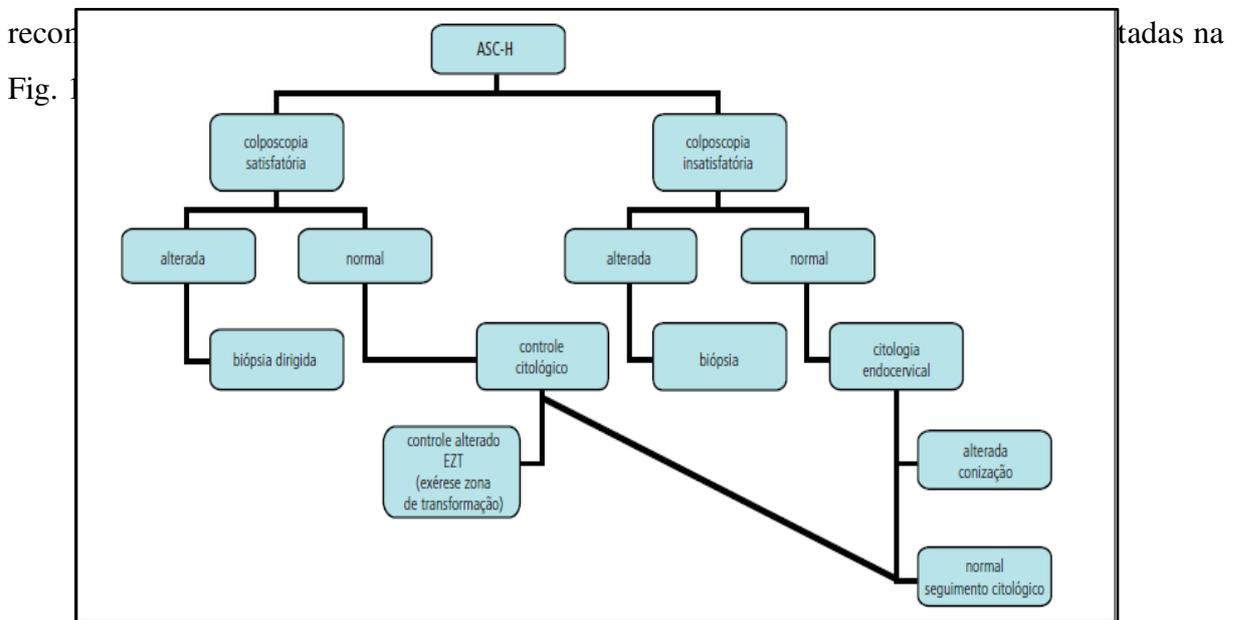


Figura 12: Conduta recomendada para pacientes CEASI-AG, segundo o Instituto Nacional do Câncer. Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011.

Uma revisão de recomendações internacionais realizada por Russomano et al. (2008) registrou que o encaminhamento destas pacientes para colposcopia é a conduta padrão na França, Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia, Estados Unidos e Canadá, considerando-se o maior risco de presença de lesões intraepiteliais ou invasoras.

### **3.11 – Outros métodos diagnósticos para detectar alterações celulares do colo do útero**

A escolha do melhor método diagnóstico deve considerar seu desempenho, os custos relativos, exigências técnicas e laboratoriais e aceitação do exame pela população.

#### **3.11.1 - Exame Colposcópico**

A colposcopia é um método rápido, realizado com um aparelho conhecido como colposcópio, o qual permite a visualização do colo uterino com um aumento de dez a quarenta vezes, ampliando assim uma pequena lesão não visualizada pela inspeção visual. A classificação utilizada é a terminologia colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcópica (IFCPC, 1990) a qual divide os achados colposcópicos em normal, anormal, suspeito para câncer invasor e achado insatisfatório (STIVAL et al., 2005).

#### **3.11.2 - Exame Histopatológico**

O exame histopatológico é o único dos três que pode diagnosticar com precisão a presença do CCU, portanto é confirmatório (INCA, 2009). O diagnóstico histopatológico é realizado com amostras retiradas da lesão e, está baseado em critérios morfológicos da arquitetura tecidual, sendo considerada uma técnica padrão ouro do diagnóstico morfológico. Esse exame é realizado em amostras retiradas de uma área suspeita de presença de lesão. Para esse exame, é utilizada a classificação de Richart, que se dividem em neoplasia intra-epiteliais

cervicais I, II e III conforme o grau da lesão, carcinoma e adenocarcinoma "in situ" (STTVALL et al., 2005).

O exame histológico, normalmente realizado em biópsia cervical obtida na colposcopia, é aceito como o "padrão-ouro" para o diagnóstico do câncer cervical, pois podem ocorrer discordâncias entre ele e a citologia (RAMA et al., 2008).

### 3.11.3 - Captura Híbrida

O diagnóstico molecular da infecção pelo HPV é importante para a triagem do vírus e baseia-se, principalmente, em métodos como: captura híbrida (CH), *southern blot*, hibridização *in situ*, hibridização em fase sólida (*microarrays*) e reação em cadeia da polimerase (PCR). Entre eles, a captura híbrida 2 (CH2) é o método molecular mais utilizado em nosso meio para a detecção de HPV. Esta técnica baseia-se na hibridização de DNA, fazendo uso de sondas específicas contra os tipos de HPV considerados de alto risco (RODRIGUES et al., 2009).

A CH II é procedimento de processamento rápido e leitura confiável para detectar 18 tipos de HPV divididos em grupos de baixo (6, 11, 42, 43 e 44) e alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68). Mostra algumas vantagens como sensibilidade maior ou equivalente à citologia oncológica, necessidade de menor preparo técnico e potencial de autocoleta. Os testes de detecção do HPV associados à citologia podem ser úteis na identificação de mulheres de risco para lesões cervicais mais graves (GONTIJO et al., 2004).

O exame é realizado a partir de material coletado da área suspeita de infecção utilizando-se kit apropriado, fornecido pelo laboratório. O kit é composto de uma escova e um tubo plástico contendo uma solução ácida que digere qualquer outra estrutura (células, proteínas, gorduras e etc.) que não seja DNA ou RNA e fragmenta a molécula de DNA em curtos segmentos de bases nitrogenadas para facilitar a hibridização (GONTIJO et al., 2004).

É um teste quantitativo e o único aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para diagnóstico de HPV. Em comparação com o método da reação em cadeia da polimerase (PCR), a CH II demonstra sensibilidade de 91,7% e especificidade de 95,4% (TULIO et al., 2007).

Como o risco de câncer cervical invasivo na mulher está diretamente relacionado à presença de HPV de alto risco, a pesquisa desses tipos virais por meio de métodos

moleculares tem sido extremamente útil para o acompanhamento de mulheres com alterações citológicas. A maioria das infecções por HPV é transitória e, aproximadamente, 70% delas desaparecem no período de um ano. Para realização da CH, o médico deve obter material do colo ou vagina através de escovinha especial e remetida ao laboratório em recipiente apropriado (TULIO et al., 2007).

## **4 - METODOLOGIA**

### **4.1 - Desenho do Estudo**

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, que segundo Gil (2008, p.50) “é desenvolvida a partir de material elaborado, constituído de livros e artigos científicos”.

### **4.2 - População do Estudo**

Foram selecionados 2 livros e 18 artigos que subsidiaram o estudo das frequências das células escamosas atípicas de significado indeterminado assim como as nomenclaturas utilizadas nos laudos cervicais de forma abrangente e clara, sendo selecionados apenas artigos nacionais, que foram acessados nos bancos de dados LILACS e SCIELO, publicados nos últimos dez anos (2003 a 2013). Além desses, foram selecionados ainda materiais primordiais utilizados como referencial teórico, entre eles foram a nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde, 2. ed., diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero, Manual de Gestão de qualidade para laboratórios de citopatologia.

### **4.3 – Procedimentos**

Durante a pesquisa foram utilizadas, nos bancos de dados LILACS e SCIELO, as palavras-expressões: “Colo do Útero”, “ASCUS”, “ASC-H”, “Atipias Escamosas de Significado Indeterminado”, “Lesão Intraepitelial”, “Nomenclatura para laudos Cervicais” e “Papanicolaou”. Para a seleção das fontes, foram consideradas como critérios de inclusão as bibliografias que abordassem a Nomenclatura em laudos citopatológicos, as lesões

intraepiteliais do colo do útero, as células escamosas atípicas de significado indeterminado, e consequentemente a temática como um todo.

#### 4.3.1 – Coleta de Dados

A coleta de dados seguiu a seguinte premissa:

- a) Leitura Exploratória de todo o material selecionado (leitura rápida que objetiva verificar se a obra consultada é de interesse para o trabalho);
- b) Leitura Seletiva (Leitura mais aprofundada das partes que realmente interessam);
- c) Registro das informações extraídas das fontes em instrumento específico (autores, ano, método, resultados e conclusões).

#### 4.3.2 – Análise e Interpretação dos Resultados

Nesta etapa foi realizada uma leitura analítica com a finalidade de ordenar e resumir as informações contidas nas fontes de forma que estas possibilitem a obtenção de respostas ao problema da pesquisa.

#### 4.3.1 – Discussão dos Resultados

Os resultados que emergiram da etapa anterior foram analisados e discutidos a partir do referencial teórico relativo à temática do estudo.

## 5 - RESULTADOS

Durante a pesquisa sobre a prevalência de LIE e CEASI, encontrou-se 14 artigos que tratavam do assunto, e que foram publicados no período de 2005 à 2012. Foram avaliados os diagnósticos de LIE BG, LIE AG, e CEASI. As prevalências das alterações celulares encontradas nos artigos revisados estão descritas na tabela 1.

No estudo de Medeiros et al. (2005)<sup>1</sup>, realizado no Rio Grande do Norte, situada na região do Nordeste, em uma amostragem de 760.501 mulheres, foi verificado uma alta prevalência de alterações em células epiteliais, seja em escamosas ou glandulares, correspondendo à 48.624 (6.4%) das mulheres estudadas. Nesse estudo as lesões intraepiteliais foram subdivididas em LIE BG/NIC I (neoplasia intraepitelial cervical grau I), e LIE BG HPV induzidas, e com referência a lesão intraepitelial cervical de alto grau, as mesmas também foram subdivididas em LIE BG/NIC II e LIE AG/NICIII. As LIE BG foram as alterações mais frequentes, encontrando uma prevalência de 4,4% do total de laudos. A prevalência de LIE AG e CEASI foram as mesmas, compreendendo 0,4 % dos laudos

Cândido et al. (2006)<sup>1</sup> em um estudo na região Sudeste, encontrou uma prevalência de alterações celulares de 0,7% de um total de 2.903 laudos, compreendendo 0,4% de LIE BG, e 0,24 % de CEASI

No estudo de Freitas et al. (2006)<sup>1</sup> das 54.338 lâminas observadas, 4,10% apresentaram atipias celulares e essas foram diagnosticadas 744 (1,37%) LIE BG, 1.054 (1,9%) como sendo CEASI, 387 (0,71%) como LIE AG, 15 carcinoma escamoso invasivo, 21 (0,04%) CGSI e seis adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo.

A Alteração citológica mais frequente encontrada no estudo de Rama et al. (2008)<sup>1</sup>, realizado em uma cidade situada na região Sudeste, foi CEASI com 210 casos (3,8%), seguida de LIE BG 79 casos (1,4%), 41 casos de LIE AG (0,7%), 21 casos (0,4%) de CGASI e 3 casos (0,1%) de carcinoma, compreendendo um total de 354 alterações celulares, correspondendo à 6,3% do total de citologias estudadas.

Tabela 1 – Prevalência de lesões intraepiteliais do colo uterino encontrados em artigos publicados na literatura brasileira no período de 2005 à 2012

AUTOR, ANO	Nº DE LAUDOS	REGIÃO	FAIXA ETÁRIA DE ESTUDO	PERÍODO DE ESTUDO	ALTERAÇÕES CELULARES	LIEBG	LIEAG	CEASI	CEASI-NN	CEASI-AG	CGASI
<b>Medeiros 2005</b>	760.501	Nordeste	12 - 64 anos	2000 – 2004	6,4%	4,4%	0,4%	0,4%	...	...	0,41%
<b>Cândido 2006</b>	2.903	Sudeste	19 - 66 anos	Mar – Abr de 2002	0,7%	0,4%	-	0,24%	...	...	...
<b>Freitas 2006</b>	54.338	Sudeste	...	2003	4,1%	1,4%	0,71%	1,9%	...	...	0,04%
<b>Rama 2008</b>	5.485	Sudeste	15 - 65 anos	2002 – 2003	6,3%	1,4%	0,7%	3,8%	...	...	0,04%
<b>Silveira 2008</b>	9.008	Nordeste	15 - 77 anos	2004 – 2005	3,5%	1,4%	0,34%	1,60%	...	...	0,14%
<b>Pedrosa 2008</b>	1.516.407	Sudeste	...	1999 – 2005	6,0%	1,9%	0,9%	2,74%	...	...	0,30%
<b>Pias e Vargas 2009</b>	5.655	Sul	14 - 71 anos	2006	2,0%	0,7%	0,25%	1,08%	...	...	...
<b>Vasconcelos 2010</b>	225	Nordeste	...	2007	5,3%	3%	...	2,2%	...	...	...
<b>Stofler 2011</b>	121	Sul	...	Ago/2010 – Jun/2011	15,7%	6,6%	1,65%	5,8%	...	...	0,83%
<b>Sousa 2011</b>	26.203	Norte	11 - 60 anos	2008	4,0%	1,6%	1,0%	1,45%	1,13%	0,19%	0,13%
<b>Stroher 2012</b>	12.644	Sul	...	2003 – 2011	15,5%	5,5%	1,19%	...	7,8%	0,02%	0,82%
<b>Wagner e Zonta 2012</b>	5.591	Sul	15 - 70 anos	Jan – Dez de 2010	1,25%	0,5%	0,1%	...	0,57%	0,04%	0,05%
<b>Prado 2012</b>	48.729	Norte	...	2007 – 2008	1,74%	0,3%	0,23%	1,15%	...	...	...
<b>Marcelino 2012</b>	6.960	Sudeste	15 - 75 anos	2005	0,49%	0,07%	0,09%	0,24%	...	...	...

NOTA: A utilização de três pontos (...) indica que o dado é desconhecido ou não está disponível.

Durante o período de estudo realizado por Silveira et al. (2008)<sup>1</sup> com laudos satisfatórios para diagnósticos, 9.008 exames citológicos foram interpretados e classificados conforme o Sistema Bethesda. A maioria deles, 8.690 (96,48%), teve resultados citológicos negativos para lesões intraepiteliais escamosas ou glandulares. Das mulheres que apresentaram resultados citológicos alterados, 318 (3,53%), foram encontradas 144 (1,60%) com CEASI, 130 (1,44%) com LIE BG com HPV, 31 (0,34%) com LIE AG e 13 (0,14%) com CGASI.

No período de estudo de Pedrosa et al. (2008)<sup>1</sup> que procedeu-se de 1999 a 2005, foram registradas no banco de dados do SITEC, 1.516.407 citologias realizadas na cidade do Rio de Janeiro (região Sudeste), e foram identificadas 89.665 exames alterados (5,9% do total de citologias), 15% dos quais em adolescentes. A alteração citológica mais frequente encontrada foi CEASI correspondendo a 2,74% do total de citologias registradas, seguida de LIE BG (1,89%), LIE AG (0,9%) e CGASI (0,30%).

Dos 5.655 laudos citológicos identificados na cidade de Santo Ângelo, situada na região Sul, pelo estudo de Pias e Vargas (2009)<sup>1</sup>, 95,3% (5.388/5.655) foram negativos para lesão intra-epitelial ou malignidade, e 4,7% (267/5.655) apresentaram alguma alteração celular. Desses achados foram considerados somente os laudos citológicos que apresentavam citologia positiva para células escamosas atípicas, nas quais foram realizados exames de colposcopia e/ou histopatologia, resultando na amostra de 115 participantes, correspondendo a 2,0% do total de laudos. A categoria mais encontrada no estudo foi CEASI totalizando 61 casos, representando 53% das atipias celulares encontradas e 1,08% do total de laudos.

No estudo de Vasconcelos et al. (2010)<sup>1</sup> dos 225 laudos realizados e não retirados em um Centro de Saúde da Família (CESAF) de Fortaleza-CE, na região do Nordeste, 12 apresentaram alterações celulares, representando 5,3% do total. Nesse estudo foram utilizadas duas nomenclaturas diagnósticas, a de Richart, classificando as lesões como NIC, e a de Bethesda 2001. Desses resultados, metade (n = 06) dos laudos constava NIC/HPV, cinco laudos apresentavam CEASI, e apenas um foi positivo para CGASI.

Das 121 citologias analisadas por Stofler et al. (2011), 19 (15,7%) apresentava atipias celulares, 8 (6,6%) LIE BG, 2 (1,7%) LIE AG, 7 (5,8%) CEASI, 1 (0,8%) CGASI e 1(0,8%)

---

<sup>1</sup> Apesar de em nosso estudo ter sido utilizado a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais para classificar as lesões, esse autor fez uso de outra(s) nomenclatura(s) em seu trabalho.

Carcinoma invasor. Quando comparados com os resultados da colposcopia das mesmas pacientes, 49 apresentaram LIE BG e nove foram diagnosticadas como LIE AG.

De acordo com Sousa et al. (2011), no ano de 2008, foram realizados 26.203 exames citológicos para o rastreamento do CCU pelo Lacen-PA (região Norte). Desses, 4,0% apresentaram anormalidades citológicas (células atípicas). A presença de CEASI foi identificada em 1,45% (381/26.203) dos esfregaços citológicos, sendo 1,13% (295/26.203) subcategorizada como CEASI-NN, e 0,19% (51/26.203) como células CEASI-AG. No período de estudo foram diagnosticadas 418 LIE BG, e 224 LIE AG, o que correspondeu à 1,60% e 1,0% do total de amostras, respectivamente.

Dos 12.644 laudos de exames citopatológicos analisados por Stroher et al. (2012)<sup>1</sup>, 1.963 (15,5%) possuíam alguma alteração celular. Dentre estas a que apresentou maior prevalência foi a CEASI com 50,28% do total de atipias celulares encontradas. Dessas, 7,8% do total de citologias analisadas foram identificadas como CEASI-NN, 0,02% em CEASI-AG, 0,82% em CGASI, 5,5% em LIE BG e 1,19% em LIE AG. Foi observado ainda que das lesões cervicais por HPV, 177 estavam associadas a lesões LIE BG e 78 CEASI.

No estudo de Wagner e Zonta (2012)<sup>1</sup>, realizado na região Sul, dos 5.591 laudos cérvico-vaginais analisados apenas 70 (1,25%) amostras foram classificadas como atípicas, sendo que 32 (0,57%) amostras foram classificadas em CEASI-NN, 3 (0,05%) amostras evidenciavam CGASI, 2 (0,04%) laudos classificavam as amostras como CEASI-AG, 28 (0,47%) laudos foram classificados como LIE BG e 5 (0,10%) amostras evidenciavam LIE AG.

Em relação aos resultados colpocitológicos de CEASI / CGASI, LIE BG e LIE AG encontrados no estudo de Prado et al. (2012)<sup>1</sup>, realizado em um município da região Norte, os mesmos foram classificados de acordo com o sistema Bethesda 2001, sendo identificados 0,31% (n=154) LIE BG, 0,23% (n=112) LIE AG, 1,15% (n=563) CEASI e 0,034% (n=17) tinham câncer. Sendo constatado assim, que a frequência das CEASI (1,15%) está acima do triplo da frequência de LIE BG (0,31%).

Durante o período de estudo de Marcelino et al. (2012)<sup>1</sup>, de janeiro a dezembro de 2005, foram realizados 6.960 citologias, no município de Assis, região Sudeste do País. Os dados revelaram que 34 mulheres (0,49%) apresentaram diagnósticos anormais (pré-câncer cervical) classificados pelo sistema Bethesda. Foram observados 0,24% (n=17) de casos de

---

<sup>1</sup> Apesar de em nosso estudo ter sido utilizado a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais para classificar as lesões, esse autor fez uso de outra(s) nomenclatura(s) em seu trabalho.

CEASI, representando metade das anormalidades encontradas e maior do que o triplo da frequência de LIE BG, sendo este encontrado em 0,07% dos casos e 0,09% de LIE AG.

Durante o nosso estudo, foi realizado a média da prevalência das alterações celulares e das CEASI dos artigos descritos na tabela 1, relacionando-as com as diferentes regiões de estudo, como pode ser observado no gráfico 1.

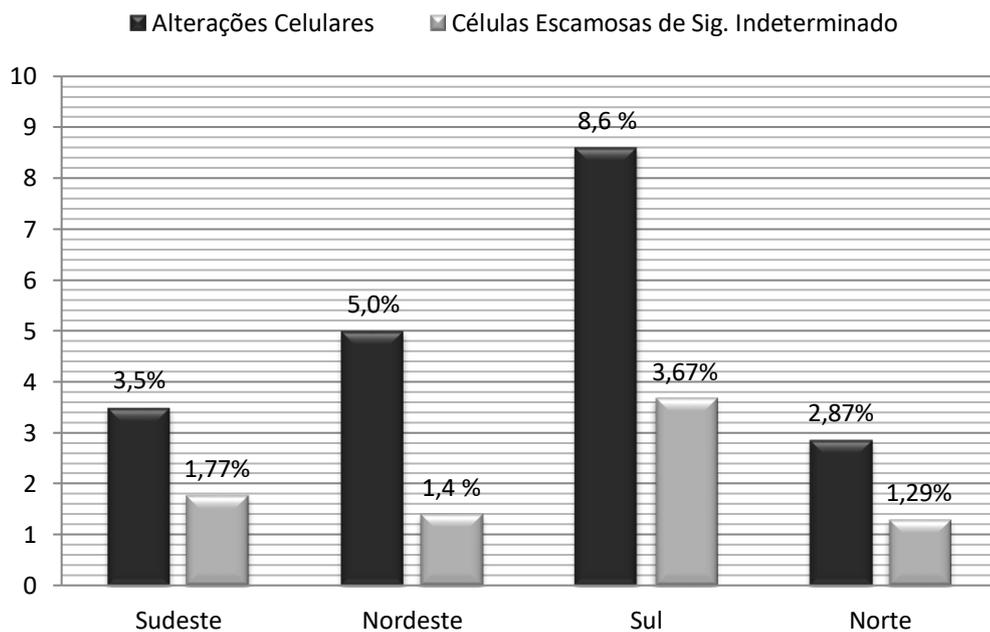


Gráfico 1: Representação gráfica da prevalência de alterações celulares e CEASI em relação às regiões de estudo dos artigos apresentados na tabela 1.

Foi observado que dos 14 artigos revisados, nenhum trabalho foi realizado na região Centro-Oeste do país. Ao analisar o gráfico 1, observa-se que a região Sul foi a que apresentou a maior prevalência de alterações celulares e de CEASI, apresentando uma média de 8,6% e 3,67% do total de lâminas analisadas, respectivamente.

A região Nordeste foi a segunda que apresentou a maior prevalência de alterações celulares, representando 5,0% dos laudos analisados. Em contrapartida, essa região (Nordeste) demonstrou uma das menores médias de CEASI, correspondendo a 1,4% do total. A região Sudeste expôs uma média de 3,5% e 1,77% de alterações Celulares e CEASI, respectivamente. A menor prevalência foi encontrada na região Norte, onde as alterações celulares tiveram uma frequência de 2,87% e as CEASI uma prevalência de 1,29%.

Nesse trabalho foram revisados ainda artigos que correlacionassem as citologias diagnosticadas como CEASI com a histologia dirigida das mesmas pacientes. Esses resultados estão explanados na tabela 2.

**Tabela 2 – Correlação cito-histológica das mulheres com diagnóstico de CEASI, encontrada em artigos publicados na literatura brasileira no período de 2004 à 2012.**

AUTOR	CITOLOGIA	HISTOLOGIA			
		NORMAL	NIC I	NIC II/III	CARCINOMA
<b>Eleutério Júnior,2004</b>	CEASI n=06	16,7%	33,3%	16,7%	-
<b>Stival,2005</b>	CEASI n=13	15,4%	15,4%	23,0%	-
<b>Shirata,2009</b>	CEASI-NN n=57	52,6%	28,1%	19,3%	7,0%
	CEASI-AG n=03	-	100%	-	-
<b>Pias e Vargas,2009</b>	CEASI n=41	60,9%	26,82%	12,2%	-
<b>Albuquerque,2012</b>	CEASI-NN n=278	37,41%	44,7%	18%	-
	CEASI-AG n=145	...	18%	59%	-
<b>Prado, 2012</b>	CEASI n=563	33,6%		35,7%	10%

De acordo com o estudo feito por Eleutério Júnior et al. (2004)<sup>1</sup> a biópsia foi normal em 16,7% dos casos em que o diagnóstico citológico foi CEASI, citopatia por Papilomavírus Humano (HPV) foi diagnosticado em 33,4%, neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC I) em 16,7% e NIC I e HPV em 16,7%, além de neoplasia intraepitelial cervical grau III (NIC III) em 16,7%.

Em relação à correlação realiza por Stival et al. (2005)<sup>1</sup> das 13 participantes que apresentaram resultado citopatológico sugestivo de CEASI, e que possuíam resultado de exame histopatológico, foram encontrados 3 (23%) casos em que os resultados cito-histopatológico concordaram e em 2 (15,4%) casos as biópsias apresentaram como normais. Em contrapartida, 2 (15,4%) biópsias apresentaram NIC I, e em 3 casos foram diagnosticados histologicamente NIC II/III.

Foram observados que dos 57 casos de CEASI estudados por Shirata et al. (2009)<sup>1</sup>, 30 (52,6%) foram negativos na biópsia, 16 (28,1%) tiveram diagnóstico de NIC I e 11 (19,3%)

<sup>1</sup> Apesar de em nosso estudo ter sido utilizado a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais para classificar as lesões, esse autor fez uso de outra(s) nomenclatura(s) em seu trabalho.

tiveram diagnósticos discrepantes acima de 2 graus, e 4 (7,0%) casos de CEASI-NN apresentou o diagnóstico de Carcinoma Invasor no exame histológico. Nos casos de CEASI-AG, todos os 3 (100%) casos foram diagnosticados como NIC I na biópsia.

De acordo com a associação entre a citologia e a histopatologia realizada por Pias e Vargas (2009)<sup>1</sup>, das 41 citologias diagnosticadas como CEASI, 25 (60,9%) foram consideradas negativas pela histopatologia, 11 (26,82%) amostras foram caracterizadas como NIC I e 5 (12,19%) como NIC II/NIC III.

No trabalho de Albuquerque et al. (2012)<sup>1</sup>, das 605 mulheres com resultados citopatológicos classificados como CEASI, 278 (46,0%) foram submetidos ao histopatológico. O resultado foi de 124 (44,6%) exames classificados como NIC I e 50 (18,0%) foram classificados como NIC II/NIC III. Foi observado ainda que 104 (37,41%) citologias foram diagnósticas como negativas na biópsia. Entre as 211 mulheres com resultados citopatológicos classificados como CEASI-AG, 145 (66,7%) foram submetidos ao exame histopatológico. O resultado do exame histopatológico mostrou 27 (18,6%) classificados como NIC I e 86 (59,3%) foram classificadas como NIC II/NIC III.

O estudo com as maiores discordâncias diagnósticas em relação à citologia *versus* histologia foi o estudo de Prado et al. (2012)<sup>1</sup>, pois das atipias de significado indeterminado, 33,6% apresentaram-se negativas no histológico, em 35,7% foi detectado NIC II/III e em 10,0% dos casos foi diagnosticado câncer na biópsia realizada

A tabela 3 demonstra as nomenclaturas utilizadas nos laudos citopatológicos estudados pelos autores dos artigos que foram publicados após o ano de 2006.

A partir de 2007, por recomendação do INCA passou-se a utilizar a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas.

A nomenclatura utilizada por Shirata et al. (2009) e Stroher et al. (2012) foi baseada no Sistema Bethesda 2001, classificando as lesões como LSIL, HSIL e ASCUS. Foi observado que as atipias escamosas de significado indeterminado foram subcategorizadas em ASC-US (escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásica) e ASC-H (escamosas atípicas de significado indeterminado, não afastando lesão de alto grau).

No estudo de Vasconcelos et al. (2010), foi verificado a utilização de duas nomenclaturas, a de Richart, classificando as lesões em Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), e o Sistema Bethesda 2001, classificando as células escamosas de significado

---

<sup>1</sup> Apesar de em nosso estudo ter sido utilizado a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais para classificar as lesões, esse autor fez uso de outra(s) nomenclatura(s) em seu trabalho.

indeterminado em ASCUS. Observou-se ainda que não houve subcategorização do achado ASCUS em ASC-US e ASC-H.

**Tabela 3 – Nomenclaturas utilizadas nos laudos citopatológicos estudados após a implantação da nomenclatura brasileira no ano de 2006 e o uso da subcategorização das Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado.**

<b>AUTOR</b>	<b>PERÍODO DE ESTUDO</b>	<b>NOMENCLATURA UTILIZADA</b>	<b>SUBCATEGORIZAÇÃO EM CEASI-NN E CEASI-AG</b>
<b>Shirata et al, 2009</b>	2008	Sistema Bethesda 2001	Subcategorizou
<b>Vasconcelos et al, 2010</b>	2007 e 2008	Richart (NIC) e Sistema Bethesda 2001	Não Subcategorizou
<b>Stofler et al, 2011</b>	2010-2011	Nomenclatura Brasileira para laudos cervicais	Não Subcategorizou
<b>Costa et al, 2011</b>	2007	Sistema Bethesda 2001	Não Subcategorizou
<b>Sousa et al, 2011</b>	2008	Nomenclatura Brasileira para laudos cervicais	Subcategorizou
<b>Prado et al, 2012</b>	2007 - 2008	Sistema Bethesda 2001	Não Subcategorizou
<b>Stroher et al, 2012</b>	2003 à 2011	Sistema Bethesda 2001	Subcategorizou

A NBLC foi utilizada no estudo de Stofler et al. (2011), classificando as atípias em lesões intraepiteliais de baixo grau, lesões intraepiteliais de alto grau, células escamosas atípicas de significado indeterminado e em células glandulares atípicas de significado indeterminado, sendo usado os acrônimos ASCUS e AGUS, respectivamente. Apesar de ter sido utilizado a Nomenclatura Brasileira, as atípias escamosas de significado indeterminado não foram subcategorizadas em atípias escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásico e em atípias escamosas atípicas de significado indeterminado, não afastando lesão de alto grau.

Em contrapartida, no estudo de Souza et al. (2011), foi utilizado a nomenclatura Brasileira para laudos cervicais, e as células escamosas atípicas de significados indeterminado foram subcategorizadas em células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásico e em atípias escamosas atípicas de significado indeterminado, não afastando lesão de alto grau.

Em relação ao estudo de Costa et al. (2011) e Prado et al. (2012), a nomenclatura dos laudos foi baseada no Sistema de Bethesda 2001 e a terminologia CEASI não foi subcategorizada em CEASI-NN e CEASI-AG.

## 6 – DISCUSSÃO

Segundo o Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo do Útero do Ministério da Saúde, o percentual estimado para as atipias celulares deve ser de 4% do total de diagnóstico (INCA, 2004). Ao analisar os artigos presentes na tabela 1, dos 14 artigos estudados, apenas três (21,4%) apresentaram a prevalência de alterações em células epiteliais, seja em escamosas ou glandulares, com índices próximos aos 4% recomendados. Foram eles os realizados por Freitas et al. (2006), Silveira et al. (2008) e Souza et al. (2011).

Ao analisar todos os artigos presentes na tabela 1, foi verificado que o percentual das alterações celulares variou de 0,49% a 15,7%. Dos artigos que apresentaram discordância em relação a essa recomendação, em cinco (35,7%) foram encontrados percentuais muito abaixo do estimado, sendo esses os de Cândido et al. (2006), Pias e Vargas et al. (2009), Wagner e Zonta (2012), Prado et al. (2012) e Marcelino et al. (2012). A ocorrência desses valores menores que o recomendado, sinaliza de forma indireta a deficiência diagnóstica de atipias celulares, aumentando, conseqüentemente, os casos de falsos negativos.

Em contrapartida, foi observado que em seis (42,8%) artigos esse percentual foi superior aos 4% recomendados pelo INCA. Os índices elevados podem ser verificados nos estudos de Medeiros et al. (2005), Rama et al. (2008), Pedrosa et al. (2008), Vasconcelos et al. (2010), Stofler et al. (2011) e Stroher et al. (2012). Tal fato permite-nos acreditar que pode está ocorrendo uma supervalorização dos achados citológicos, aumentando assim os casos de falsos positivos.

Em relação a prevalência de alterações celulares por região de estudo, a região Sul foi a que apresentou o maior pico, com 8,6%, seguida do Nordeste, com 5,0% do total de laudos, excedendo com isso as recomendações do INCA. A região Sudeste foi a que mais se aproximou do percentual estimado, onde foi encontrada uma média de 3,5% de prevalência de atipias celulares. O menor pico foi observado na região Norte, sendo verificada uma média de 2,87% do total de laudos.

Essa diferença dos índices observados em relação às regiões pode ser explicada pela qualidade da cobertura citológica realizada, sendo possível detectar um maior número de células epiteliais alteradas, assim como se deve pensar ainda em falta de profissionais capacitados nessas regiões, ocorrendo erros de leituras, onde alterações benignas poderão estar sendo classificadas como pré-malignas ou malignidade, e vice-versa, ou ainda os fatores de riscos para o aparecimento de lesões intraepiteliais podem está mais acentuadas em certas

regiões, ou pode ainda está relacionada a maior procura, e conseqüentemente, mais diagnósticos dessas alterações nas mulheres motivadas por campanhas de combate ao CCU.

De acordo com Corte et al. (2007, p. 99), as taxas de resultados falso-negativos que podem variar em torno de 5% a 70%, e os falso-positivos, de 10% a 30%, devem-se a certas limitações como amostra celular insuficiente, preparações inadequadas dos esfregaços, ausência de controle de qualidade dos laboratórios de citopatologia, interpretação inadequada dos achados citológicos e seguimento inadequado das mulheres com esfregaços alterados. Vários estudos apontam que 2/3 dos resultados falso-negativos são causados por erros de coleta e os outros são causados devido a erros de escrutínio e interpretação do resultado citológico (AMARAL et al., 2006; CORTE et al., 2007).

Estudos mostraram que os resultados falso-negativos são os responsáveis por cerca de 10% dos casos de câncer invasivo que progrediram a partir de lesões pré-câncer não detectadas em testes anteriores. Os resultados falso-negativos causam maior impacto aos programas de rastreamento, uma vez que as mulheres com esse diagnóstico poderão ter perda de seguimento e permanecerão com risco de desenvolver o CCU (PITTOLI et al., 2003; MONSONEGO et al., 2004).

Outra observação feita foi que dos artigos descritos na tabela 1, 64,2% (9/14) apresentaram como alteração mais frequente as CEASI, sendo esses os realizados por Freitas et al. (2006), Rama et al. (2008), Silveira et al. (2008), Pedrosa et al. (2008), Pias e Vargas (2009), Stroher et al. (2012), Wagner e Zonta et al. (2012), Prado et al. (2012) e Marcelino et al. (2012), e desses, três demonstraram o percentual de atipias celulares acima dos 4 % estimados pelo Ministério da Saúde, os de Rama et al. (2008), Pedrosa et al. (2008) e Stroher et al. (2012).

Pôde ser analisado ainda que apesar de Rama et al. (2008) terem encontrado 6,3% de atipias celulares, só foi encontrado 0,7% de LIE AG, em compensação o achado citológico CEASI representou 3,8% do total de laudos, concluindo que mais da metade das atipias celulares encontradas correspondia a CEASI. Esses resultados são concomitantes com os de Freitas et al. (2006), que verificou uma frequência de 4,1% das alterações celulares, 1,9% de CEASI e apenas 0,7% de LIE AG. Bem como corroboram ainda com os estudos realizados por Pedrosa et al. (2008) e por Stofler et al. (2012), em que foram diagnosticados 6,0% de alterações celulares, e somente 0,9% de LIE AG, e 15,7% de atipias celulares, e apenas 1,65% de LIE AG, respectivamente.

Essa comparação pode ser feita ainda observando o gráfico 1, em que a média das alterações celulares na região Sudeste foi de 3,5% do total de laudos estudados, e a de

CEASI encontradas na mesma região foi de 1,77% e a média das, correspondendo a 50,5% do número de alterações celulares. Ou seja, mais da metade das alterações celulares encontradas nessa região foi diagnosticada como CEASI. Essa mesma problemática pode ser verificada na região Norte, onde a média de alterações celulares foi de 2,87% e a de CEASI foi de 1,29%, representando essa última 44,94% do total de alterações encontradas nessa região. O mesmo pode ser observado na região Sul, onde as CEASI representaram 42,6% do número total de alterações. A região Nordeste foi a que apresentou a menor porcentagem de CEASI em comparação com as alterações celulares, um total de 28%.

Esses resultados corroboram com os encontrados por Dias et al. (2010), que tiveram como objetivo realizar uma análise dos dados do SISCOLO, no Brasil e regiões, no período de 2002-2006, e onde foi observado que as CEASI foram os principais tipos de alterações encontradas. Na região Sudeste, encontrou-se um percentual de 51,3% do número de alterações celulares, enquanto que na região Norte essa prevalência foi de 44% do total de atipias, apresentando valores bem próximos aos encontrados em nosso estudo. Em contrapartida, os valores das regiões Sul e Nordeste foram os que mais se distanciaram do nosso trabalho, correspondendo à 54,1% e 36,3%, respectivamente. Mesmo assim, nos dois trabalhos, a região Nordeste foi a que apresentou o menor índice de CEASI.

Ainda no estudo de Dias et al. (2010) o Centro-Oeste foi a região que mais se destacou em relação a prevalência de CEASI, onde observou-se que esse patamar manteve-se superior a 50% desde 2003. O fato de não ter sido encontrado percentuais para a essa região em nosso trabalho, pode ser explicado pela ausência de estudo realizados nessa área, visto que o nosso trabalho consiste em uma revisão da literatura.

Acredita-se que esse aumento na frequência das CEASI em relação as alterações celulares, possa ser uma problemática nacional, pois segundo dados do SISCOLO (Brasil/MS/SISCOLO, 2010), no Brasil, o diagnóstico citológico de CEASI representou 1,4% de todos os exames realizados em 2009, e 53,5% de todos os alterados (INCAc, 2011). Ainda no estudo de Dias et al. (2010), a média de CEASI no Brasil, de 2002 a 2006, foi de 48, 28% do total de exames que apresentaram algum tipo de alteração celular.

Essa situação, em que se observa um elevado índice de CEASI em comparação com as outras lesões intraepiteliais, leva-nos a analisar se o uso indiscriminado da terminologia CEASI, categoria essa que não representa conclusão diagnóstica, pode ter acarretado o alto índice de atipias celulares, gerando dúvidas quanto à presença de alterações celulares para o diagnóstico de lesões de baixo grau e as precursoras do câncer do colo do útero, as lesões de alto grau (BORTOLON et al., 2012).

Atualmente, CEASI representa a atipia citológica mais comumente descrita nos resultados dos laudos citopatológicos do colo do útero. Em contrapartida, é a categoria que mais gera discussões a respeito do seu uso, em vista disso, diversos trabalhos apresentam a preocupação em controlar o número destes diagnósticos (PEDROSA et al., 2003; SOLOMON e NAYAR, 2005).

Considerando-se o patamar de 3 a 5% de CEASI esperado dentre os exames realizados, dois (13%) artigos apresentaram a frequência dessa categoria superiores aos 5% recomendados pelo NCI, o estudo realizado por Stofler et al. (2011) com prevalência de 5,8% e o realizado por Stroher et al. (2012) com prevalência de CEASI-NN de 7,8%. Nos trabalhos realizados por Prado et al. (2012) e Marcelino et al. (2012) essa frequência excedeu três vezes o volume de espécimes correspondentes à LIE BG.

Esses dados permite acreditar que houve exagero diagnóstico com relação às lesões inespecíficas escamosas e que a alta frequência do diagnóstico poderia indicar emprego errado do termo, devendo-se pensar em excesso de diagnóstico das alterações reativas benignas, inflamatórias e reparativas, comumente secundárias à pressão médico-legal, resultando em encaminhamentos desnecessários para exame colposcópico (SOUZA et al., 2004; LEE et al., 2006).

Segundo Stroher et al. (2012, p. 169) acredita-se que o alto número de diagnósticos de CEASI-NN encontrado em seu estudo seja um meio de escape para as dificuldades diagnósticas, provavelmente, fruto de erros na coleta e leitura das lâminas citológicas e pelas limitações dos serviços públicos de saúde. Outras possíveis razões para a crescente taxa de CEASI foram especuladas, como a ampla aceitação dessa categoria pelos laboratórios e a crescente preocupação sobre a responsabilidade dos relatórios de citologia falso-negativa. Esses fatores refletem na grande preocupação que a categoria atípicas indeterminadas gera que é a de ser usada como via de saída para as limitações de quem interpreta a citologia cérvico-vaginal (SEBASTIÃO et al., 2004; AGUIAR et al., 2011).

Esta preocupação se agrava ao considerar os resultados encontrados nos estudos realizados pelos autores presentes na tabela 2, onde podem ser observadas grandes divergências entre os esfregaços citológicos diagnosticados como CEASI e os resultados das biópsias dirigidas. Segundo os estudos realizados pelos autores, o achado citológico CEASI apresentou normalidade em 15,4% variando até 60,9% das biópsias, enquanto algumas citologias diagnosticadas como CEASI não detectaram de 12,2% a 59% de lesões de alto grau (NIC II/III). Sendo demonstrado assim que as atípicas indeterminadas ainda são uma entidade controversa e com várias dificuldades diagnósticas morfológicas (SEBASTIÃO et al., 2004).

No estudo realizado por Shirata et al. (2009), pôde-se verificar que os 3 casos diagnosticados citologicamente como CEASI-AG, foram interpretados durante a biópsia como NIC I, bem como no estudo de Albuquerque et al. (2012), dos 145 casos de CEASI-AG, 18% foram tidos como NIC I no resultado da biópsia, ocorrendo com isso uma supervalorização dos diagnóstico citológicos. Esse evento pode ser observado também nos casos em que o achado citológico é tido como CEASI, quando na verdade ele se apresenta como normal na biópsia, sendo constatado esse fato em todos os artigos revisados presentes na tabela 2.

Ainda no estudo de Shirata et al. (2009), dos 57 casos de CEASI-NN que foram encaminhados para biópsia, 4 (7,0%) foram diagnosticados como carcinoma invasor, assim como no estudo de Prado et al. (2012), em que do 563 casos de CEASI, 10% foram interpretados como carcinoma invasor na biópsia dirigida. Essa divergência pode ser observada ainda nos estudos de Shirata et al. (2009), Albuquerque et al. (2012) e Prado et al. (2012), em que dos casos encontrados de CEASI-NN por esses autores, foram encontrados no histopatológicos percentuais consideráveis de NIC II/III, sendo esses 19,3%, 18% e 35,7%, respectivamente. Esses resultados permite-nos concluir que os diagnósticos além de estarem sendo superestimados em determinados casos, estão sendo também subestimados pela citopatologia, apresentando resultados variados no histopatológico, desde normal até carcinoma invasor (Tabela 2), demonstrando com isso que CEASI é uma entidade citológica cujas correlações histológicas podem variar da normalidade até lesões mais graves.

Em vista disso, deve-se preocupar com a ocorrência de casos supervalorizados, pois os mesmos sugerem excesso de diagnósticos das alterações benignas, o que pode resultar em supertratamento e estresse para as pacientes, como também em encaminhamentos desnecessários para exame colpocitológico. Assim como, e não menos preocupantes, com os casos subvalorizados, os quais, através da história natural da doença, podem evoluir para estágios mais graves, cujo seguimento pode trazer mais sofrimento e piores prognósticos as pacientes (SEBASTIÃO et al., 2004; BUENO, 2008).

Diante desses resultados, o diagnóstico de CEASI mesmo na presença de rigorosos critérios usados para o adequado manejo clínico, permanece controverso. Segundo Souza et al. (2004, p.234) cerca de 70% das mulheres portadoras de esfregaço com diagnóstico de CEASI não possuem lesão cervical visível ao exame colposcópico. Ressalte-se que 20% a 40% das pacientes com diagnóstico de CEASI terão NIC associado, sendo que, em 5% a 15% das vezes, essa associação será com a lesão de alto grau. Embora seja um evento raro, o

esfregaço com diagnóstico de CEASI pode estar associado à presença de um câncer oculto em cerca de 0,1% dos casos.

A existência dessa controvérsia no diagnóstico cérvicovaginal da categoria CEASI, gera discordância entre os citologistas, devido ao desconhecimento por parte de muitos laboratórios citológicos, das possibilidades diagnósticas recomendadas pelo Sistema Bethesda. Além disso, ainda existem as chamadas discrepâncias que são comumente observadas em relação ao diagnóstico de CEASI que variam de acordo com os conhecimentos individuais do citologista, podendo girar em torno de 50%. Apesar dos critérios citológicos já terem sido estabelecidos, a interpretação desses no diagnóstico de CEASI envolve subjetividade e conduz a baixa reprodutibilidade interpessoal, levando a divergências de diagnósticos entre interobservadores, pelo fato de se tratar de exames sujeitos à avaliação particular e depender da interpretação e aplicação dos critérios diagnósticos descritos para cada entidade diagnóstica (PEREIRA et al., 2006; VAUCHER et al., 2006).

Tais divergências podem ser observadas no estudo de Souza et al. (2004) em que os autores fizeram uma análise comparativa interobservador e intra-observador e não houve unanimidade em nenhuma das 50 lâminas estudadas em relação ao diagnóstico de CEASI. Observaram-se ainda graus bastante distantes de concordância entre diferentes análises do mesmo citopatologista, variando de 7,8 a 74,4%. Da mesma forma, no estudo de Corte et al. (2007), foi verificado uma fraca concordância com relação aos diagnósticos de CEASI-NN e CEASI-AG, com índices de 0,321 e 0,135, respectivamente, para um intervalo de confiança de 95% e  $p < 0,001$ .

Foi observado ainda no estudo desenvolvido por Vaucher et al. (2006), em 2005, que de um total de 45 esfregaços citológicos previamente diagnosticados como CEASI, apenas 35 tiveram o diagnóstico final conclusivo para CEASI, demonstrando com isso evidente ausência de critérios precisos utilizados pelos citopatologistas nas avaliações de lâminas de colpocitologias oncóticas, resultando em importantes implicações para o cuidado do paciente, erro diagnóstico e litígio médico.

Segundo Sebastião et al. (2004, p. 437), fatores como formação profissional, experiência, sobrecarga de trabalho, dificuldade diagnóstica e variação diagnóstica interobservadores interferem na avaliação dos casos considerados como atípias indeterminadas, deturpando a real importância e a função do emprego dessa classificação diagnóstica.

Nos casos em que ocorre dúvida diagnóstica, enfatiza-se a necessidade de consultoria interpatologistas como tentativa de maior asseguramento quanto ao controle da qualidade do diagnóstico e à diminuição da taxa de erros (SEBASTIÃO et al., 2004).

Diante das diversas opiniões em relação as atípias de significado indeterminado, é importante que a linguagem entre os diversos profissionais da área de saúde seja uniformizada. Por isso, visando ter um melhor entendimento entre os mesmos, o Sistema de Bethesda e a NBLC foram desenvolvidos para uniformizar a terminologia e fornecer orientação clara para conduta clínica e reduzir a confusão generalizada entre os laboratórios e clínicos, tornando desnecessária a utilização de múltiplas classificações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; BUENO, 2008; AGUIAR et al., 2011).

No entanto, no nosso estudo, onde foi analisado a nomenclatura utilizada nos sete artigos descritos na tabela 3 e considerando que a partir de 2007 o INCA passou a recomendar a utilização da NBLC e condutas preconizadas, foi verificado que apenas dois (28,5%) artigos fizeram uso da Nomenclatura Brasileira, o estudo realizado por Stofler et al. (2011) e o desenvolvido por Souza et al. (2011).

Foi verificado ainda que dos sete artigos estudados, cinco (71,4%) ainda utilizaram a terminologia baseada no Sistema Bethesda 2001 e um desses cinco fez uso de mais de uma nomenclatura, sendo utilizada tanto a terminologia de Richart, que classifica as lesões em Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), como o Sistema Bethesda, demonstrando assim a perpetuação de termos eventualmente já abolidos ou em desuso, os quais nada contribuem para o esclarecimento diagnóstico, pois críticas contra a palavra “neoplasia” foram descritas mostrando que uma anormalidade leve poderia causar uma falsa impressão para o clínico e um tratamento radical ou desnecessário à paciente; o uso deste termo implicaria na presença de câncer que poderiam causar sérios distúrbios emocionais à mulher que apresentava uma anormalidade leve (AGUIAR et al., 2011).

Apesar de a nomenclatura brasileira ser baseada no Sistema Bethesda 2001, a utilização dessa última não é aconselhável, devendo seu uso ser abolido, pois a mesma classifica as lesões com as siglas que representam classificações em inglês, como pode ser observado em: “*Low grade squamous intraepithelial lesion (LGSIL ou LSIL)*”, “*High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)*”, assim como em “*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)*” e “*Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS)*”, não facilitando em nada o entendimento tanto dos clínicos, quanto das pacientes que, porventura, tenham acesso aos laudos.

Em virtude desse fato, é necessário manter uma só nomenclatura para os laudos, e na linguagem nacional, bem como os acrônimos ASCUS e AGUS devem ser excluídos totalmente, devendo sempre constar por extenso os diagnósticos nos laudos. Porém, a utilização desses acrônimos ainda foi observada em todos os artigos analisados, presentes na tabela 3.

Apesar de a NBLC ter sido recomendada desde o ano de 2007, a maioria dos laboratórios analisados no presente estudo ainda não faz uso da mesma, sendo observada uma resistência em utilizar somente a nomenclatura oficial. De acordo com Aguiar et al. (2011) os dados obtidos em seu estudo mostraram que 37 (29%) médicos ginecologistas não preferem a nomenclatura oficial nos laudos citológicos do SUS, com dados surpreendentes de 33 (26%) ginecologistas que optaram por laudos com até quatro nomenclaturas.

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 (RUSSOMANO, 2008), como pode ser observado que esse fato tem prejudicado a concordância diagnóstica entre o laboratório revisor e os laboratórios participantes do Monitoramento Externo de Qualidade (MEQ). Tal programa foi elaborado a partir de recomendações do INCA, com intuito de oferecer aos laboratórios da Rede Pública uma avaliação de desempenho nos diagnósticos citológicos de colo uterino e fornecer fomentos para educação continuada aos profissionais envolvidos (PEREIRA et al., 2006). Por isso é de suma importância a utilização, por todos os laboratórios de Citopatologia no Brasil, da Nomenclatura Oficial, que consiste na NBLC, pois a mesma permite a uniformidade no relato e na interpretação dos resultados concedendo um perfeito entendimento pelos diversos profissionais que participam do sistema de diagnóstico (BUENO, 2008).

Segundo Bueno (2008, p. 122), diante dos diversos estudos, são bastante diversificadas as opiniões em relação ao seguimento das pacientes com diagnóstico de CEASI. As discussões baseiam-se nos procedimentos mais adequados a serem utilizados com o objetivo de impedir que uma lesão cervical evolua para estágios mais avançados, os quais resultam em tratamentos mais desconfortáveis a paciente. Dentre os procedimentos são discutidos a repetição da citologia cérvico-vaginal, a colposcopia, biópsia e teste de captura híbrida para HPV. Aspectos como sensibilidade, especificidade, comodidade a paciente, adesão ao tratamento e prevenção devem ser levados em conta quando se define um esquema de condutas a serem seguidas em relação as mulheres atendidas.

Sabendo da dificuldade de decidir que medidas de tratamento e / ou seguimento tomar com a paciente que apresentou CEASI em seu exame citopatológico, em 2001, o Sistema de

Bethesda foi novamente revisado, enfatizando a importância de se determinar o risco das atipias escamosas em ser normal ou abrigar uma lesão intraepitelial escamosa. As atipias escamosas ficaram divididas em duas subcategorias: células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásica (CEASI-NN) e células escamosas atípicas, onde não é possível excluir uma lesão intraepitelial de alto grau (CEASI-AG). Vale ressaltar então a importância de se usar as subcategorias das atipias escamosas no momento de decidir qual conduta clínica será utilizada (APGAR e ZOSCHNICK, 2003; SOLOMON e NAYAR, 2005; BUENO, 2008).

Os artigos publicados em decorrência do estudo ASCUS –LSIL *Triage Study* (ALTS) sugeriram que o risco de diagnosticar NIC II /III durante a biópsia, é maior entre mulheres com citologia CEASI-AG do que com citologia CEASI-NN. Em seu estudo, Simsir et al., (2006) encontraram frequência de 3% de NIC II/III entre os indivíduos com CEASI-NN e que o risco de lesões pré-invasivas entre mulheres com citologia CEASI-AG foi dez vezes maior, o que está de acordo com os achados do estudo da literatura nacional. Esses resultados mostram que a análise dos casos CEASI em dois grupos contribuiu para identificar aqueles com maior risco de NIC II/III, justificando os diferentes procedimentos em termos de encaminhamento para a colposcopia e outros realizados no seguimento e investigação destas mulheres (CYTRIN et al., 2009; INCA, 2011).

Em vista disso, outro fator preocupante em relação às nomenclaturas utilizadas nos laudos analisados pelos autores dos artigos presentes na tabela 3, é a subcategorização das atipias escamosas em CEASI-NN ou CEASI-AG, em que de sete artigos revisados quatro (57,1%) não seguiram a recomendação citada acima. Essa preocupação se dá porque o uso dessa subcategorização permitiria selecionar pacientes com lesão significativa, estabelecendo de forma mais precoce o diagnóstico e o tratamento da lesão precursora, além de reduzir a perda no seguimento citológico diante da necessidade de mais visitas médicas.

Segundo Pedrosa et al. (2003, p.50), o protocolo mais recente desenvolvido pela Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP), em setembro de 2001, recomenda que o seguimento de mulheres que apresentam atipia de células escamosas seja baseado na subdivisão destas atipias em “possivelmente não neoplásica” ou em “favorecendo lesão de alto grau”. Aquelas com CEASI-NN podem ser seguidas através da repetição de colpocitologia oncológica em um intervalo de 4 a 6 meses, até que dois exames consecutivos negativos para malignidade ou lesão intraepitelial sejam obtidos; ou através de colposcopia imediata; Já as mulheres com CEASI-AG devem ser imediatamente encaminhadas a colposcopia.

Apesar de essas medidas serem as condutas preconizadas pelo Programa Nacional de Controle de Câncer do Colo do Útero, a repetição do exame citopatológico possui baixa sensibilidade (67 a 85%) e não existe informação suficiente para definir o intervalo e o número de repetições. Esta conduta pode retardar o diagnóstico de uma lesão mais grave e a necessidade de visitas repetidas as unidades de saúde diminui a adesão da paciente, dificultando o seguimento. A colposcopia apresenta uma sensibilidade de 96% para identificar o tecido anormal, porém muitas pacientes consideram o procedimento desconfortável. A captura híbrida, apesar de não fazer parte dessas condutas preconizadas por questões de financiamento ou expectativas das mulheres, é o procedimento de maior sensibilidade (83 a 100%), de forma que aponta a presença de HPV de baixo ou alto risco e sua ausência assegura virtualmente a inexistência de lesão pré-invasiva e o seguimento citológico pode ser mantido (MINISTERIO DA SAÚDE, 2006; RUSSOMANO et al., 2008).

Dessa forma, enfatiza-se a importância da categoria citológica CEASI, tendo em vista a sua estreita relação com lesões intraepiteliais escamosas e a elevada proporção de atipias de significado indeterminado (células escamosas e glandulares), indicando a necessidade de maior capacitação técnica para leitura das lâminas, servindo como indicador de qualidade do laboratório. Tais resultados permitem concluir que as células escamosas atípicas constitui um achado citológico de difícil reprodutibilidade entre citopatologistas experientes. Seu significado clínico depende de fatores como idade da paciente, história clínica e subclassificação do resultado em CEASI-NN ou CEASI-AG (CONFORTINI et al., 2003; LODI et al., 2012).

Por isso, sugere-se que sejam implantadas, pelos laboratórios de citopatologia, medidas de controle de qualidade para minimizar esses problemas, como programas de controle de qualidade interno, programa de avaliação de controle de qualidade externa, permanente programa de treinamento e educação permanente dos profissionais, monitoramento de procedimentos de coleta, fixação e transporte de material citológico e laboratório revisor indicado por órgão competente ou laboratório de referência de cada região.

Outro fator relevante é o papel do profissional que executa o exame, sendo esse de suma importância em todas as fases do processo, a fim de garantir as suas pacientes um laudo seguro e tratamento precoce e adequado em casos de atipias celulares, por isso acredita-se que as taxas de diagnóstico de CEASI são passíveis de redução quando há estreita relação entre o ginecologista e o patologista cada um contribuindo dentro da sua especialidade. Ao ginecologista cabe fornecer informações clínicas relevantes e realizar coleta abrangente e de boa qualidade, observando os fatores que possam limitar a qualidade de uma amostra

cervicovaginal. Ao patologista cabe a busca pelo aprimoramento dos seus critérios diagnósticos, cautela nos casos com alterações limítrofes e compartilhamento de dúvidas com os colegas da área. Assim, o bom relacionamento e o entrosamento dessas duas especialidades podem contribuir muito para a melhora do diagnóstico e, conseqüentemente, do manejo de pacientes portadoras de atipias indeterminadas.

Ressaltamos ainda que maiores esforços devem ser empregados no sentido de estimular o uso da Nomenclatura oficial, a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais. Enfatizando que além do diagnóstico preciso, também é importante que o relatório de apresentação dos resultados seja de fácil compreensão, para que a paciente receba seguimento e conduta adequada, e que a subcategorização das CEASI em CEASI-NN e CEASI-AG seja realizada pelos profissionais, pois a caracterização de um grupo de mulheres com maior risco de desenvolver neoplasia intraepitelial cervical poderá auxiliar o uso racional dos recursos existentes para detecção e prevenção do CCU, colaborando assim na efetividade dos programas de prevenção dessa doença.

## 7 – CONCLUSÃO

- CEASI foi o achado citológico mais frequente encontrados na maioria dos artigos;
- Os índices de CEASI não estiveram em conformidade com os estimados pelo Ministério da Saúde em 28,5% artigos;
- Todas as regiões de estudo dos artigos apresentaram os índices de CEASI em conformidade com as recomendações do Ministério da Saúde;
- A região Sudeste apresentou o maior e a região Nordeste o menor índice de CEASI em relação as alterações celulares encontradas nas respectivas regiões;
- Concluiu-se que a categoria CEASI continua a ser um terreno controverso e onde ainda há muita subjetividade e, conseqüentemente, variabilidade de achados;
- Devido as diferentes taxas de CEASI, acredita-se que uma grande parte dos laudos recebem o diagnóstico citológico incorreto, frutos de erros na coleta e leitura das lâminas citológicas;
- Constatou-se ainda a utilização de diferentes nomenclaturas nos laudos citopatológicos e o uso de termos já abolidos;
- Outro fator preocupante identificado em nosso estudo foi a ausência das subcategorizações nessas nomenclaturas utilizadas;
- Acredita-se que a falta de uniformidades nas nomenclaturas utilizadas nos laudos citopatológicos dificulta a interpretação dos resultados, podendo levar a divergências e erros de conduta.

## REFERÊNCIAS

AGUIAR, Luciana Silva et al. Avaliação crítica das nomenclaturas diagnósticas dos exames citopatológicos cervicais utilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS) **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 33, n. 3, p. 144-149, 2011.

ALBUQUERQUE, Z. B. P et al. Mulheres com atipias, lesões precursoras e invasivas do colo do útero: Condutas segundo as recomendações do Ministério da Saúde. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Goiânia, vol. 34, n. 6, p. 258-3, 2012.

AMARAL, R.G et al. Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. **Rev. Bras. Anál. Clín.**, Goiânia, vol. 38, n. 1, p. 3-6, 2006.

APGAR, B. ZOSCHNICK, L. The 2001 Bethesda System Terminology. **American Family Physician**, Michigan, vol.68, n.10, p. 1992-1998, nov. 2003.

ARAÚJO, Samuel Régis. **Citologia e Histopatologia Básicas do Colo Uterino para Ginecologistas**. 3ª ed. Curitiba, VP Editora, 2009.

ÁRCARO, F. et al. Comparação dos resultados de exames preventivos e de rastreamento de câncer de colo do útero em mulheres brasileira. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, São Paulo, vol. 69, n. 1, p. 119-125, 2010.

BARCELOS, A. C. M. et al. Significado clínico do achado citológico de células escamosas atípicas de significado indeterminado. **Femina**, Minas Gerais, vol. 35, n. 2, 2007.

BIBBO, Marluce; WILBUR, David. **Comprehensive Cytopathology: Expert Consult: Online and Print**. Saunders, 2008.

BORTOLON, P.C et al. Avaliação da Qualidade dos Laboratórios de Citopatologia do Colo do Útero no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, vol. 58, n. 3, p. 435-444, 2012.

BRAGAGNOLO, A.L. et al. HPV, Human Papillomavirus. Papiloma Vírus Humano (HPV). **Rev. Bras. Anal. Clín.**, [S.l.], vol. 42, n. 2, p. 91-96, 2010.

BRITO C.M.S.; NERY I.S.; TORRES L.C. Sentimentos e expectativas das mulheres acerca da citologia oncótica. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília, DF, vol. 60, n. 4, Brasília, agosto 2007.

BUENO, K. S. Atipias escamosas de significado indeterminado: novas qualificações e importância na conduta clínica. **Rev. Bras. Anal. Clín.**, Minas Gerais, vol. 40, n. 2, p. 121-128, 2008.

CAETANO, R. et al. Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. **Physis.**, vol 16, n.1, Rio de Janeiro, jan/jul 2006.

CANDIDO, Jacqueline B. et al. Colo do Útero: alterações citológicas mais frequentes e fatores de risco predisponentes em uma população de São José do Rio Preto–SP; Uterine Cervical: more frequently atipias and risk factors in a population of São José do Rio Preto–SP. **Arq. ciênc. saúde**, v. 13, n. 1, p. 18-21, 2006.

CARTIER, René. **Colposcopia prática** - 5ª ed., São Paulo, Editora ROCA LTDA, 354p. 2008.

CARVALHO, M.C.M.P.; QUEIROZ, A.B.A. Absenteísmo do resultado do preventivo do câncer cérvico-uterino alterado de um CMS do Rio de Janeiro: um estudo do perfil epidemiológico dessas mulheres. In: **Anais do 5º COBEON**; 2007 out 14-17; Bento Gonçalves (RS), Brasil. Bento Gonçalves (RS): ABENFO; 2007.

CONFORTINI M. et al. Interlaboratory reproducibility of atypical squamous cells of undetermined significance report: a national survey. **Cytopathology**, [S.l.], vol. 14, n. 5, p. 263-8, 2003.

CONSOLARO, M.E.L; MARIA-ENGLER, S.S. **Citologia clínica cérvico-vaginal: texto e atlas**. Editora ROCA, 2012.

CORTE, L.M.D.C. et al. Análise da concordância interobservadores em exames de Papanicolaou. **News Lab**, Santo Ângelo, RS, vol. 80, p. 98-106, 2007.

COSER, J.; FONTOURA, S.; BELMONTE, C.; VARGAS, V.R.A. Relação entre fatores de risco e lesão precursora do câncer do colo do útero em mulheres com e sem ectopia cervical. **Rev. Bras. Anal. Clín.**, [S.l.], vol. 44, n. 1, p. 50-4, 2012.

COX, J.T. Management of Women With Cervical Cytology Interpreted as ASC-US or as ASC-H. **Clin. Obst. Gynecol.**, [S.l.], vol. 48, n. 1, p. 160-177, 2005.

CRUM CP. **O trato genital feminino**. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto I. N, editores. Robbins & Cotran. Patologia: bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier; p. 1105-67, 2005.

CYTRYN A, et al. of cervical intraepithelial neoplasia grades II/III and cervical cancer in patients with cytological diagnosis of atypical squamous cells when high-grade intraepithelial lesions (ASC-H) cannot be ruled out. **Med J**, São Paulo, vol. 127, n. 5, p.283-7, 2009.

DIAS, M. B. K.; GLÁUCIA, J.; ASSIS, T. M. Rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil: análise de dados do Siscolo no período de 2002 a 2006. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, vol. 19, n. 3, p. 293-306, 2010.

DUNCAN, L.D.; JACOB, S.V. 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.**, [S.l.], vol. 32, n. 4, p. 243-6, 2005.

ELEUTÉRIO JUNIOR J. **Noções Básicas de Citologia Ginecológica**. Edt. Santos. 1ª Ed., 2003.

FERNANDES, F. et al. Diagnóstico Citopatológico de ASC-US e ASC-H no Serviço Integrado Tecnológico em Citologia do INCA. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, vol. 58, n. 3, p. 453-459, 2012.

FREITAS, R. A. P. et al. Prevalência das lesões neoplásicas do colo do útero: Resultados de rastreamento citológico realizado em Campinas, São Paulo, Brasil. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, vol. 15, n. 4, p. 307-314. jul./ago., 2006.

GIL, A. C.. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6ª ed. São Paulo: Atlas, 2008.

GONTIJO, R.C. et al. Avaliação de métodos alternativos à citologia no rastreamento de lesões cervicais: detecção de DNA-HPV e inspeção visual. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, [S.l.], vol 26, n.4, p. 269-275, maio, 2004.

HOWELL, L.P. et al. Living with uncertainly: equivocal Pap test results and the evolution of ASC terminology. **Diagn. Cytopathol.**, [S.l.], vol. 38, n. 3, p. 221-32, 2010.

HUGHES A. A. et al. A cost-effectiveness analysis of four management strategies in the determination and follow-up of atypical squamous cells of undetermined significance. **Diagn. Cytopathol.**, [S.l.], vol. 32, n. 2, p. 125-32, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Apresenta textos e tabelas sobre Censo demográfico, pesquisa nacional por amostragem em domicílio, Contagem da população e Dados econômicos dos Municípios de todos os Estados da Federação**. INCA 2004. Disponíveis em <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 04 jul. 2013.

\_\_\_\_\_ a. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil em 2012**. INCA, 2011. Disponível em: < <http://inca.gov.br/cancer/epidemiologia/estimativa2012> >. Acesso em: 01 ago. de 2013.

\_\_\_\_\_ b. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. **Coordenação Geral de Ações Estratégicas**. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em: < [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes\\_rastreamento\\_cancer\\_colo\\_uterio.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf) >. Acesso em: 11 ago. 2013.

\_\_\_\_\_ c. **Sistema de informação do controle do câncer de mama (SISMAMA) e do câncer do colo do útero (SISCOLO):** manual gerencial. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Sistema\\_de\\_informacao\\_do\\_controle\\_do\\_cancer\\_de\\_mama.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Sistema_de_informacao_do_controle_do_cancer_de_mama.pdf)>. Acesso em: 01 ago. 2013.

ELEUTÉRIO JÚNIOR, J. et al. Citologia Oncótica, Colposcopia e Histologia no Diagnóstico de Lesões Epiteliais do Colo Uterino. **NewsLab**, São Paulo, v. 63, p. 126-132, 2004.

KOSS L. G.; GOMPEL C. **Introdução a Citopatologia Ginecológica com Correlações Histológicas e Clínicas**. Editora: ROCA, 2006.

LEE, C.Y. et al. A Follow-up Study of Atypical Squamous Cells in Gynecologic Cytology Using Conventional Papanicolaou Smears and Liquid-Based Preparations The Impact of the Bethesda System 2001. **American journal of clinical pathology**, [S.l.], vol. 127, n. 4, p. 548-555, 2007.

LODI, C. T. C. L. et al. Células escamosas atípicas cervicais: conduta clínica; Cervical atypical squamous cells: clinical management. **Femina**, [S.l.], vol. 40, n. 1, 2012.

MACHADO JUNIOR LC, DALMASO AS, CARVALHO HB. **Evidence for benefits from treating cervical ectopy: literature review**. São Paulo Med. J., vol. 126, n. 2, p. 132, 2008.

MAGUIRE, Nancy Council. Current use of the Papanicolaou class system in gynecologic cytology. **Diagnostic Cytopathology**, [S.l.], vol. 4, n. 2, p. 169-176, 1988.

MARCELINO, M.Y. et al. Avaliação de exames coletados de colpocitologia oncótica em mulheres residentes no município de Assis, estado de São Paulo, Brasil. **Revista Hórus**, [S.l.], vol. 6, n.2 (Abr – Jun), 2012.

MEDEIROS VCRD, et al. Câncer de colo de útero: análise epidemiológica e citopatológica no Estado do Rio Grande do Norte. **Rev. Bras. Anal. Clín.**, [S.l.], vol. 37, n. 4, p. 227-231, 2005.

MENDONÇA, V.G. et al. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade do Recife, Pernambuco. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, vol. 30, n. 5, p. 248-55, 2008.

MINISTÉRIO DA 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.**, [S.l.], vol. 28, 2006.

MINISTÉRIO DA 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.**, [S.l.], vol. 28, 2006.

\_\_\_\_\_. Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia. Rio de Janeiro, 2012.

MONSONEGO, J. et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. **International Journal of Cancer**, [S.l.], vol. 108, n. 3, p. 329-333, 2004.

MORAIS, A.M.E. et al. ASC-US: uma revisão da literatura para responder aos problemas práticos do dia a dia do citologista. **Rev. Bras. Anal. Clín.**, [S.l.], vol. 43, n. 4, p. 309-20, 2011.

PEDROSA, M.L. et al. Atipias escamosas de significado indeterminado: uma revisão da literatura. **DST j. Bras. Doenças Sex. Transm**, [S.l.], vol. 15, n. 4, p. 46-51, 2003.

\_\_\_\_\_. Lesões intraepiteliais cervicais em adolescentes: estudo dos achados citológicos entre 1999 e 2005, no Município do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, vol. 24, n. 12, p. 2881-90, 2008.

PEREIRA, S. M. M. et al. Monitoramento externo de qualidade em citopatologia cervical e o reflexo na rotina dos laboratórios da rede pública. **J. bras. Doenças Sex. Transm**, São Paulo, vol. 18, n. 3, p. 172-7, 2006.

PIAS, A. A.; VARGAS, V. R. A. Avaliação dos exames citológicos de papanicolaou com células epiteliais atípicas e respectivos exames colposcópicos com relação aos exames histopatológicos. **Rev. Bras. de Anál. Clín.**, [S.l.], vol. 41, n. 2, p. 155-160, 2009.

PITTOLI, J. E. et al. Revisão de esfregaços cervicais negativos em pacientes com lesões intra-epiteliais de alto grau. **J. bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, vol. 39, n. 3, p. 219-21, 2003.

PRADO, P.R. et al. Caracterização do Perfil das Mulheres com Resultado Citológico ASCUS/AGC, LSIL e HSIL segundo Fatores Sociodemográficos, Epidemiológicos e Reprodutivos em Rio Branco-AC, Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.l.], vol. 58, n. 3, p. 471-479, 2012.

RAMA, C. et al. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. **Rev. Saúde Pública**, [S.l.], vol. 42, n. 3, p. 411-9, 2008.

RIVOIRE, W.A. et al. Biologia molecular do câncer cervical. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, vol. 6, n. 4, p. 447-451, out./dez. 2006.

RODRIGUES, A.D. et al. Comparação das técnicas de captura de híbridos e PCR para a detecção de HPV em amostras clínicas. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, vol. 45, n. 6, Dez. 2009.

ROSA, M. I. et. al. Papilomavírus e neoplasia cervical. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, vol. 25, n. 5, p. 953-964, 2009.

RUSSOMANO, F.; MONTEIRO, A.C.S.; MOUSINHO, R.O. O diagnóstico citológico de células escamosas atípicas - uma avaliação crítica das recomendações diagnósticas. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, vol. 30, n. 11, p. 573-82, 2008.

SANTANA, E. A. et. al. Câncer cervical: etiologia, diagnóstico e prevenção. **Arquivo Ciência e Saúde**, [S.l.], vol. 15, n. 4: p. 199-204, 2008.

SARIAN, L.O.; DERCHAIN, S.F.M.; BASTOS, J.F.B. Métodos Diagnósticos para o Rastreamento do Câncer do Colo. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Brasil, vol.32, n.8, p.363-414, ago., 2010.

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.**, [S.l.], vol. 40, n. 6, p. 431-8, 2004.

SELLORS JW, SANKARANARAYANAN R. **Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2003.

SHIRATA, N. K. et al. Estudo retrospectivo dos diagnósticos cito-histopatológicos nas atipias de significado indeterminado. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, São Paulo, vol. 68, n. 1, p. 133-8, 2009.

SILVEIRA, L.M.S. et al. Estudo das atipias escamosas indeterminadas em relação às informações clínicas. **NewsLab**. [S.l.]. Ed. 82, p. 170-182, 2007.

\_\_\_\_\_. Atipias cervicais detectadas pela citologia em mulheres atendidas em dois hospitais da rede pública de São Luís – MA. **Rev. Bras. Anal. Clín.**, [S.l.], vol. 40, n. 2, p. 115-9, 2008.

\_\_\_\_\_. Lesões precursoras do câncer cervicouterino: evolução histórica e subsídios para consulta de enfermagem ginecológica. **Esc. Anna Nery Rev. Enferm.**, Rio de Janeiro, vol. 14, n. 3, p. 617-24, 2010.

SIMSIR, Aylin et al. Effect of Bethesda 2001 on reporting of atypical squamous cells (ASC) with special emphasis on atypical squamous cells-cannot rule out high grade (ASC-H). **Diagnostic cytopathology**, [S.l.], vol. 34, n. 1, p. 62-66, 2006.

SOLOMON, D.; NAYAR R. **Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal –** Definições, critérios e notas explicativas. Revinter. 2ª Ed., p.89-119. 2005

SOUSA, M. S. et al. Perfil dos exames citológicos do colo do útero realizados no Laboratório Central do Estado do Pará, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude** [online], [S.l.], vol. 2, n. 2, pp. 27-32, 2011.

SOUZA, J. H. K. et al. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação interensaio e interobservadores. **Rev. bras. ginecol. obstet**, Rio de Janeiro, vol. 26, n. 3, p. 233-240, 2004.

STIVAL, C.O. et al. Avaliação comparativa da citopatologia positiva, colposcopia e histopatologia: destacando a citopatologia como método de rastreamento do câncer do colo do útero. **Rev. Bras. Anal. Clin.**, [S.l.], vol. 37, p. 215-8, 2005.

STOFLER, M.E.C.W. et al. Avaliação do desempenho da citologia e colposcopia comparados com a histopatologia no rastreamento e diagnóstico das lesões do colo uterino. **Revista Online da Associação Catarinense de Medicina**, Santa Catarina, vol. 40, n. 3, p. 30-36, 2011.

STROHER, D. J. et al. Perfil citopatológico de mulheres atendidas nas unidades básicas do município de Uruguaiana, RS. **DST - J bras. Doenças Sex. Transm.**, [S.l.], vol. 24, n. 3, p. 167-170, 2012.

TAVARES, S.B.N. et al. Controle da Qualidade em Citopatologia Cervical: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S.l.], vol. 53, n. 3, p. 355-364, 2007.

TERMINI, L.; VILLA, L.L. Biomarcadores na triagem do câncer do colo uterino. **J. bras. Doenças Sex. transm.**, [S.l.], vol. 20, n. 2, p. 125-31, 2008.

TULIO, S. et al. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, vol.43, n.1, Fev. 2007.

UCHIMURA, N.S. Qualidade e desempenho das colpocitologias na prevenção de câncer de colo uterino. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, vol 55, n.5, 2009.

VAUCHER, R.A.; SANTOS, F.R.; VARGAS, V.R.A. Índice de concordância entre dois diferentes observa-dores na revisão de esfregaços citológicos cérvico-vaginais anteriormente diagnosticados como ASC-US: utilização da técnica convencional de Papanicolaou. **Rev. Bras. Anal. Clín.**, Santo Ângelo, vol. 38, n. 1, p. 29-33, 2006.

VEIGA, F. R. et al. Prevalência das lesões intra-epiteliais de alto grau em pacientes com citologia com diagnóstico persistente de ASCUS. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** Rio de Janeiro, vol. 28, n. 2, p. 75-80, 2006.

WAGNER, A.; ZONTA, M. A. Prevalência de alterações inflamatórias e lesões intra-epiteliais em amostras cérvico-vaginais de mulheres atendidas na rede privada do município de Carazinho-RS, 2010. Disponível em: <<http://ged.feevale.br/bibvirtual/Artigo/ArtigoAlineWagner.pdf>>. Acesso em: 17 jul. de 2013.

WOLSCHICK N M. et al. Câncer do colo do útero: tecnologias emergentes no diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. **Rev. Bras. Anal. Clín.**, Maringá, vol. 39, n. 2, p. 123-129, fev. 2007.